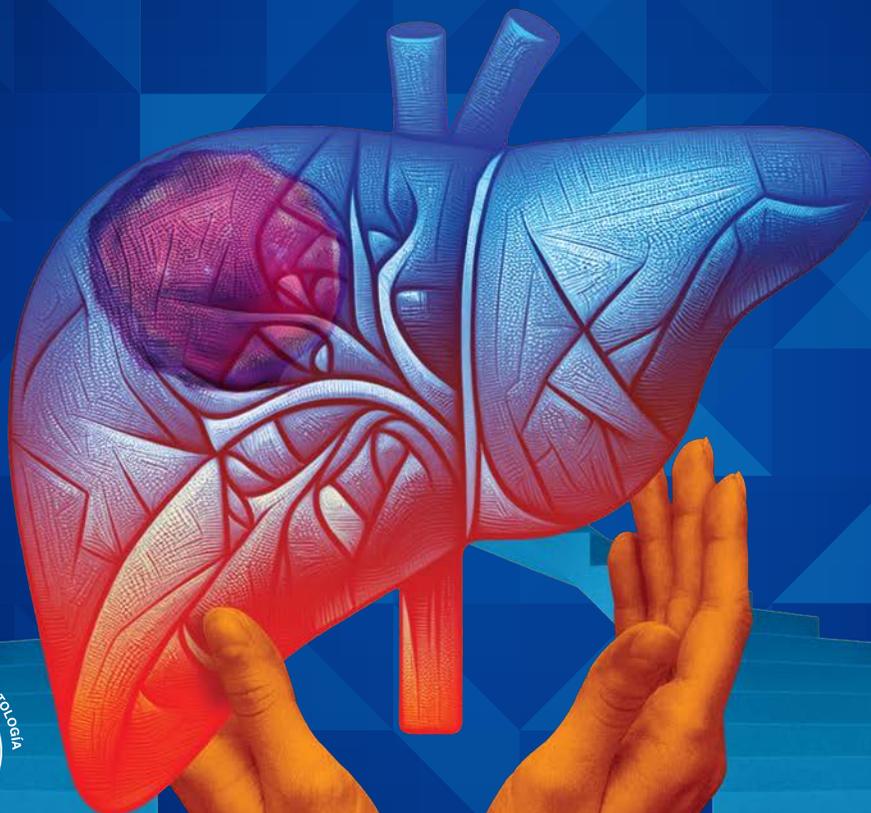


INNOVACIÓN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: DE LA DETECCIÓN OPORTUNA A LA TERAPIA PERSONALIZADA

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA, A.C.



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

COORDINADOR EDITORIAL
Dr. José Luis Pérez Hernández

EDITORES
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Dra. Graciela Elia Castro Narro
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

INNOVACIÓN EN **CARCINOMA HEPATOCELULAR:** **DE LA DETECCIÓN OPORTUNA** **A LA TERAPIA PERSONALIZADA**

ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA, A.C.

Autores principales

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Dra. Graciela Elía Castro Narro
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dr. José Luis Pérez Hernández

Derechos Reservados® 2025, por:
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”®

Créditos de producción

Directora editorial

Dra. Alma Rosa Sánchez Conejo

Coordinador editorial

Dr. José Luis Pérez Hernández

Editores

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Dra. Graciela Elia Castro Narro

Dr. José Antonio Velarde Ruíz Velasco

Cuidado de la edición

Fernando Arreola Coria

Coordinación de arte, diseño y formación

Marissa Elías Morales

Tania Mac Kinney Cortés

El libro *Innovación en cacinoma hepatocelular: De la detección oportuna a la terapia personalizada* se terminó de imprimir en junio de 2025 en los talleres de **Litográfica Rimol, S.A. de C.V.**, ubicados en Virginia 361, Col. Nativitas, 03500, Ciudad de México. La edición consta de 1,000 ejemplares.

ISBN (versión electrónica): 978-607-26864-2-7

ISBN (Impreso): 978-607-26864-3-4

Impreso en México // *Printed in Mexico*

Colaboradores

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesora Titular de la Especialidad en Gastroenterología y Profesora Adjunta del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 2 SECIHTI

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesor Adjunto de la Especialidad en Gastroenterología y Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM. Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 2 SECIHTI

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Dr. Juan Carlos Delgadillo Tortajada

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Dra. Paloma Orozco Acuña

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Dra. Diana Karen Tapia Calderón

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Dra. Graciela Elía Castro Narro

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México. Unidad de Hepatología y Trasplantes, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Carlos Alventosa Mateu

Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Dr. Juan José Urquijo Ponce

Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Dr. Moisés Diago Madrid

Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Dr. Federico Piñero Fernández Casares

Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Departamento de Desarrollo Académico, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

Dr. Ernaldo Jacinto Morales Mairena

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Norma Alicia Salgado Galicia

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Investigador Invitado Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Edgar Santino García Jiménez

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dr. José Antonio Velarde Chávez

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia

Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Regional del Norte, Honduras

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Juan Pablo Manjarrez Rocha

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Yahvé Iván López Méndez

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México. Unidad de Hepatología y Trasplantes, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Dra. Ema Herrera López

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Julio Isael Pérez Carreón

Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Instituto Nacional de Medicina Genómica

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Analí Guerrero Cotiño

Adscrita a la Sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar

Dr. Alejandro Gutiérrez Atemis

Adscrito a la Sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar

Dr. Alejandro Noguez Ramos

Oncólogo Médico, Oncólogo Gastrointestinal, Jefe de Investigación, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Dra. Gabriela Estefanía Aguilar Guerrero

Residente de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Dra. Aleida Bautista Santos

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Ciudad de México

Dr. Eduardo Domínguez Ruiz

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Ciudad de México

Dra. Ana Delfina Cano Contreras

Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Dr. Raúl Eduardo del Cueto Espinosa

Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Dra. Osvely Méndez Guerrero

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Rodrigo Guerrero Guerrero

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Índice

Prólogo	5
Introducción	7
Capítulo 1 ¿Qué tan frecuente es el carcinoma hepatocelular? ¿Debemos preocuparnos?	8
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera, Dr. José Luis Pérez Hernández	
Capítulo 2 MASLD y carcinoma hepatocelular	12
Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Dr. Juan Carlos Delgadillo Tortajada, Dra. Paloma Orozco Acuña, Dra. Diana Karen Tapia Calderón, Dra. Graciela Elia Castro Narro	
Capítulo 3 Virus y carcinoma hepatocelular	18
Dr. Carlos Alventosa Mateu, Dr. Juan José Urquijo Ponce, Dr. Moisés Diago Madrid	
Capítulo 4 Novedades en hepatocarcinoma avanzado: Papel de la inmunoterapia	26
Dr. Federico Piñero Fernández Casares	
Capítulo 5 Alcohol, otros tóxicos y hepatocarcinoma	38
Dr. José Luis Pérez Hernández, Dr. Eraldo Jacinto Morales Mairena, Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera, Dra. Norma Alicia Salgado Galicia	
Capítulo 6 Criterios diagnósticos de carcinoma hepatocelular: ¿Es obligatorio biopsiar?	46
Dr. Edgar Santino García Jiménez, Dr. José Antonio Velarde Chávez	
Capítulo 7 Actualidades y novedades de la clasificación del BCLC	52
Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia, Dra. Juanita Pérez Escobar	
Capítulo 8 Trasplante y <i>down-staging</i> en carcinoma hepatocelular	58
Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo, Dr. Juan Pablo Manjarrez Rocha, Dr. Yahvé Iván López Méndez, Dra. Graciela Elia Castro Narro	
Capítulo 9 Vías oncogénicas en HCC	66
Dra. Ema Herrera López, Dr. Julio Isael Pérez Carreón	

Capítulo 10	
TACE y más en estadio BCLC B	74
Dra. Eira Cerda Reyes, Dra. Analí Guerrero Cotiño, Dr. Alejandro Gutiérrez Atemis	
Capítulo 11	
Esquemas de segunda y tercera línea en carcinoma hepatocelular	80
Dr. Alejandro Noguez Ramos, Dra. Gabriela Estefanía Aguilar Guerrero	
Capítulo 12	
Terapias de segunda línea en hepatocarcinoma avanzado	88
Dra. Aleida Bautista Santos, Dr. Eduardo Domínguez Ruiz	
Capítulo 13	
Cuidados paliativos en BCLC D	94
Dra. Ana Delfina Cano Contreras, Dr. Raúl Eduardo del Cueto Espinosa	
Capítulo 14	
Nutrición en cirrosis y carcinoma hepatocelular	100
Dra. Osvely Méndez Guerrero, Dr. Rodrigo Guerrero Guerrero	

Prólogo

El hepatocarcinoma (HCC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Aunque su incidencia global es menor que la de otros tumores malignos, su asociación con enfermedad hepática avanzada que es cada vez más prevalente en el mundo y en nuestro país, hará que la prevalencia del tumor aumente; su elevada letalidad derivada de su diagnóstico habitualmente tardío hace que buscarlo en forma intencionada sea muy importante.

La patogénesis del HCC está estrechamente vinculada a hepatopatías crónicas, particularmente la infección por virus de hepatitis B o C, la cirrosis de diversas etiologías, el consumo crónico de alcohol y, de manera cada vez más significativa, la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad, diabetes y síndrome metabólico. En las últimas décadas, los avances en la medicina han modificado de manera sustancial el pronóstico de estos pacientes, gracias a programas de vigilancia en poblaciones de riesgo, mejoras en las técnicas de imagen y la incorporación de terapias locorregionales, tratamientos sistémicos dirigidos, inmunoterapia y trasplante hepático; en este último destaca el equipo de trasplantes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

El manejo del hepatocarcinoma requiere un abordaje multidisciplinario que integre a hepatólogos, gastroenterólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas, cirujanos hepáticos y especialistas en trasplante. Esta visión colaborativa permite una evaluación más precisa de la etapa tumoral, la reserva funcional hepática y las comorbilidades del paciente, lo que se traduce en estrategias terapéuticas individualizadas y mayor sobrevida.

En este contexto, el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", a través de su Servicio de Gastroenterología y Hepatología, ha desempeñado un papel relevante en la atención e investigación del HCC, bajo la dirección de la Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera y el Dr. José Luis Pérez Hernández, el servicio ha impulsado el desarrollo de protocolos de manejo integral, contribuyendo al conocimiento científico y a la mejora de la atención clínica en México.

El presente libro busca ofrecer a los médicos especialistas una revisión rigurosa, actualizada y práctica sobre el hepatocarcinoma, abordando desde su fisiopatología y diagnóstico hasta las opciones terapéuticas más recientes. Se espera que esta obra sirva como una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia y en el trabajo conjunto de equipos multidisciplinarios.

Dra. Alma Rosa Sánchez Conejo

Directora General

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Introducción

En la actualidad uno de los tumores mas importantes por su prevalencia y letalidad es el hepatocarcinoma, ya que está ligado directamente a la enfermedad hepática crónica por cualquiera de sus causas, ya sea viral (hepatitis B y/o C), consumo crónico de alcohol, enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, hepatitis autoinmune, etcétera; la evolución en el conocimiento de este tumor en los últimos tiempos ha crecido en forma exponencial, entendiendo cada vez mejor su genética, los factores que impactan para su desarrollo, el diagnóstico molecular y por imagen, y por supuesto, el tratamiento que cada vez es más efectivo y que incluye terapias locorregionales, medicamentos mediadores de la inmunidad y quimioterapia dirigida. El tener una obra actualizada que aborde los diferentes aspectos de este tumor es muy importante, sobre todo porque los autores, nacionales y extranjeros, son expertos cada uno en su tema. Esto permite tener una obra muy completa y actualizada.

Agradezco a los editores del libro, doctores María de Fátima Higuera de la Tijera, Graciela Elia Castro Narro y José Antonio Velarde Ruiz Velasco por su trabajo incansable y de alta calidad para esta obra.

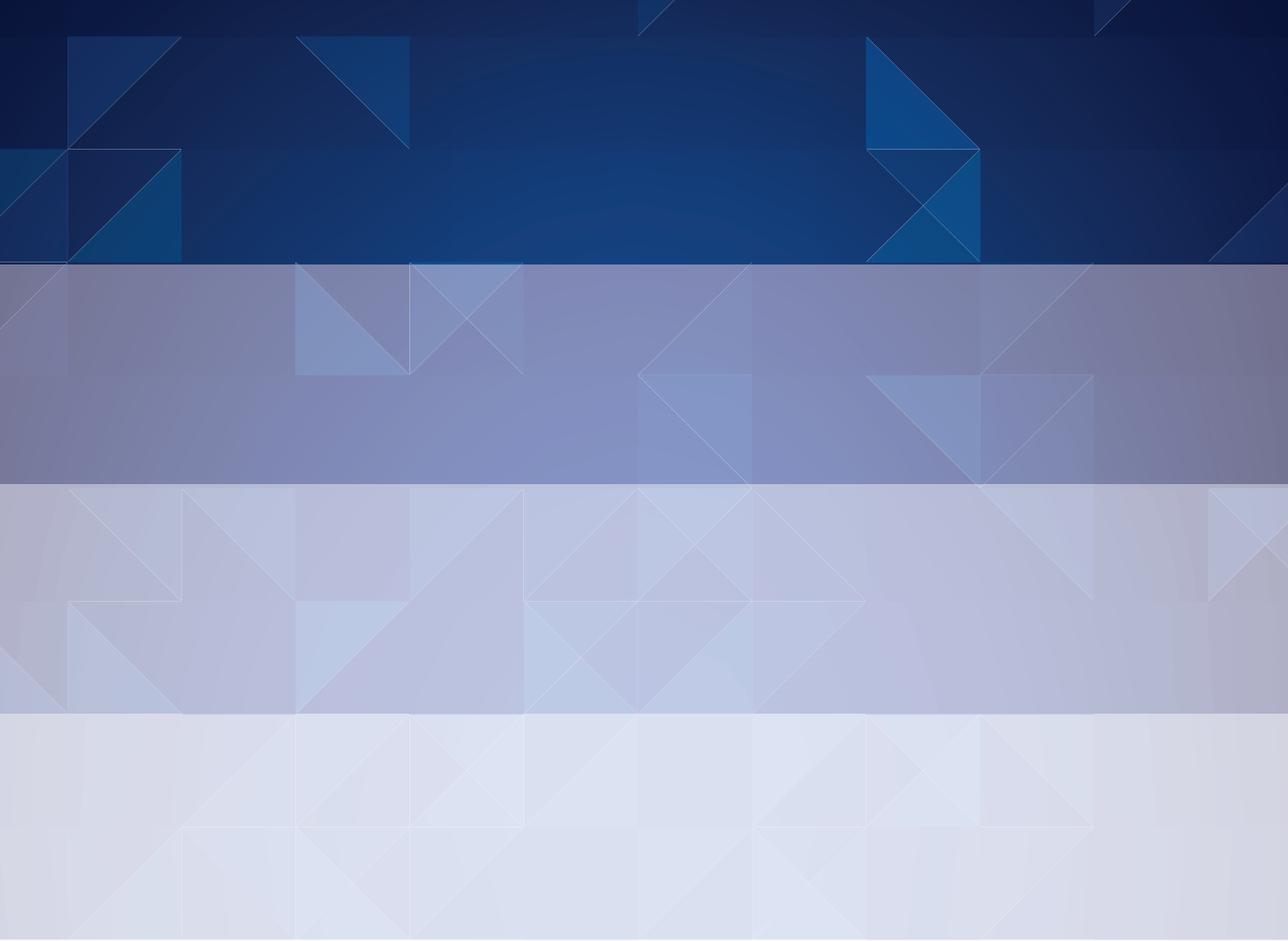
Por supuesto, a la Dra. Alma Rosa Sánchez Conejo, Directora General del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, así como al Dr. Gustavo Acosta Altamirano, Director de Investigación, quienes decididamente apoyaron el proyecto para que, en conjunto con el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, al que honrosamente pertenezco desde hace varios años y la Asociación Mexicana de Hepatología, a la que ahora orgullosamente presido, produzca su primera obra; celebrando los primeros 120 años de fundación de mi querido hospital.

¡Gracias siempre!

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado, HGMEI

Presidente de la Asociación Mexicana de Hepatología 2024-2026



Capítulo 1

**¿Qué tan frecuente es el carcinoma
hepatocelular?**

¿Debemos preocuparnos?

1. ¿Qué tan frecuente es el carcinoma hepatocelular? ¿Debemos preocuparnos?

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera

Jefa del Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Profesora Titular de la Especialidad en Gastroenterología y Profesora Adjunta del

Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM.

Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 2 SECIHTI

Dr. José Luis Pérez Hernández

Coordinador de la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología y Hepatología,

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Profesor Adjunto de la Especialidad en Gastroenterología y Profesor Titular del

Curso de Alta Especialidad en Hepatología y Trasplante Hepático, Facultad de Medicina, UNAM.

Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 2 SECIHTI

Abstract gráfico

Epidemiología del cáncer hepático

Cáncer primario de hígado
Sexto cáncer más común en el mundo



Incidencia
9.3 casos/
100 mil
personas/año

Segundo tumor maligno más letal y su tasa de mortalidad asociada aumentará aún más en la siguiente década



Las tasas de incidencia y mortalidad son consistentemente más altas en hombres que en mujeres en todas las regiones del mundo, con una relación hombre/mujer que va entre 1.2 y 3.6



Estima que >1 millón de personas fallecerán en 2023 debido a carcinoma hepatocelular



La cirrosis, independientemente de su etiología, es el factor de riesgo más importante

El cáncer de hígado estuvo entre las tres principales causas de muerte por cáncer en 46 países y entre las cinco principales en 90 países



Las regiones con las tasas más altas de incidencia y de mortalidad fueron:
Asia Oriental: 17.8 casos nuevos y 16.1 muertes por cada 100 mil personas
África del Norte: 15.2 casos nuevos y 14.5 muertes por cada 100 mil personas
Asia Sudoriental: 13.7 casos nuevos y 13.2 muertes por cada 100 mil personas



A nivel mundial el carcinoma hepatocelular es más frecuente en hombres y su pico de incidencia y mortalidad se observan en la séptima década de la vida



9 Lugar en incidencia de neoplasias malignas
3 Lugar en mortalidad por cáncer
Entre 2000-2105, la tasa de mortalidad ajustada por edad incrementó 14%
Mayor mortalidad

Proyecciones año 2024

Creciente carga global del carcinoma hepatocelular, imperiosa necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento eficaces



Incidencia: ↑ 55.0% (1.4 millones de nuevos casos anuales)



Mortalidad: ↑ 56.4% (1.3 millones de fallecimientos por año)

Introducción

El cáncer de hígado representa una carga significativa y desafiante para la salud globalmente. Específicamente, el carcinoma hepatocelular (CHC) constituye entre 80-85% de los diagnósticos de cáncer primario de hígado, ocurre en 80% en presencia de cirrosis y representa la cuarta causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial^{1,2}

Panorama mundial

El cáncer primario de hígado es el sexto tipo de cáncer más común a nivel mundial, con una tasa de incidencia de 9.3 casos por cada 100 mil personas-año (841 mil casos).¹ Las tasas estandarizadas por edad corresponden a 9.5 nuevos casos y 8.7 muertes por cada 100 mil personas.³ Se le considera el segundo tumor maligno más letal y se espera que su tasa de mortalidad asociada aumente en la próxima década.^{1,2}

Clásicamente, las tasas de incidencia y mortalidad por CHC han sido más altas en Asia Oriental, Asia Meridional y partes de África, con más de la mitad de los casos y muertes por CHC en el mundo ocurriendo en Asia Oriental, y 45% de los casos y 47% de las muertes ocurriendo sólo en China durante el año 2020. En ese mismo año, las tasas más altas estandarizadas por edad de CHC en el mundo se observaron en Mongolia (85.6 casos nuevos por cada 100 mil personas), seguida por Egipto (34.1 casos nuevos por cada 100 mil personas), con las tasas más bajas.^{4,5}

De acuerdo con datos de GLOBOCAN 2020, el cáncer de hígado estuvo entre las tres principales causas de muerte por cáncer en 46 países y entre las cinco principales en 90 países.³ Las regiones con las tasas más altas de incidencia y de mortalidad fueron:

- **Asia Oriental:** 17.8 casos nuevos y 16.1 muertes por cada 100 mil personas.³
- **África del Norte:** 15.2 casos nuevos y 14.5 muertes por cada 100 mil personas.³
- **Asia Sudoriental:** 13.7 casos nuevos y 13.2 muertes por cada 100 mil personas.³

A nivel mundial, el CHC es más frecuente en el género masculino y su pico de incidencia y mortalidad se

observan en la séptima década de la vida.² Además, las tasas de incidencia y mortalidad son consistentemente más altas en hombres que en mujeres en todas las regiones del mundo, con una relación hombre/mujer que varió entre 1.2-3.6.³

Panorama en México

De acuerdo con lo reportado en el II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular, en México el CHC ocupa el noveno lugar en incidencia de neoplasias malignas. En cuanto a mortalidad por cáncer ocupa el tercer lugar, siendo el tercero en la mujer y el cuarto en el hombre.²

Incremento en la mortalidad. Entre 2000-2015, la tasa de mortalidad ajustada por edad aumentó de 4.1 a 5.2 por cada 100 mil habitantes, lo que representa un incremento de 14%.²

Diferencias por género. En 2015, la mortalidad ajustada por edad fue de 14.2 por cada 100 mil habitantes en hombres y de 6.2 en mujeres, siendo más elevada en los varones.²

Edad de presentación. La edad media de diagnóstico del CHC en México se sitúa en la sexta década de vida.²

Proyecciones para 2040

Las proyecciones para el año 2040 reflejan una creciente carga global del cáncer de hígado, especialmente del CHC, subrayando la necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento eficaces.

Incidencia. Se espera un aumento de 55.0% en los nuevos casos por año, alcanzando aproximadamente 1.4 millones de diagnósticos anuales.³

Mortalidad. Las muertes podrían aumentar en 56.4%, llegando a aproximadamente 1.3 millones de fallecimientos por año.³

Factores de riesgo para el desarrollo de CHC

La cirrosis, independientemente de su etiología, es el factor de riesgo más importante para el CHC. El CHC es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis, con una incidencia anual de 1-6%. Los principales factores de riesgo para el CHC incluyen

el consumo crónico de alcohol, la esteatohepatitis de origen metabólico (MASH) relacionada con la obesidad o la diabetes, así como la infección por los virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC). Otros factores de riesgo menos prevalentes para el CHC incluyen la cirrosis por colangitis biliar primaria, la hemocromatosis y la deficiencia de α 1-antitripsina. De hecho, los pacientes que desarrollan cirrosis por hemocromatosis presentan un riesgo particularmente alto de desarrollar CHC, con hasta 45% de probabilidad de desarrollarlo a lo largo de su vida.⁶

Puntos clave para recordar

El CHC es un problema creciente de salud pública en México y en el mundo. Así, podemos concluir:

- Representa alta carga global del CHC y mortalidad creciente.
- Distribución geográfica desigual, acorde con la distribución de diversos factores de riesgo diferenciales. Las regiones más afectadas son Asia Oriental, África del Norte y Asia Sudoriental.
- Desigualdad por género y edad, donde los hombres exhiben tasas de incidencia y mortalidad más altas en todas las regiones del mundo. El pico de incidencia se presenta en la séptima década de vida a nivel global y en la sexta década en México.
- En México, el CHC es la novena neoplasia maligna en incidencia, pero ocupa el tercer lugar en mortalidad por cáncer. Entre 2000-2015, la mortalidad ajustada por edad aumentó 14%, siendo mayor en hombres que en mujeres.

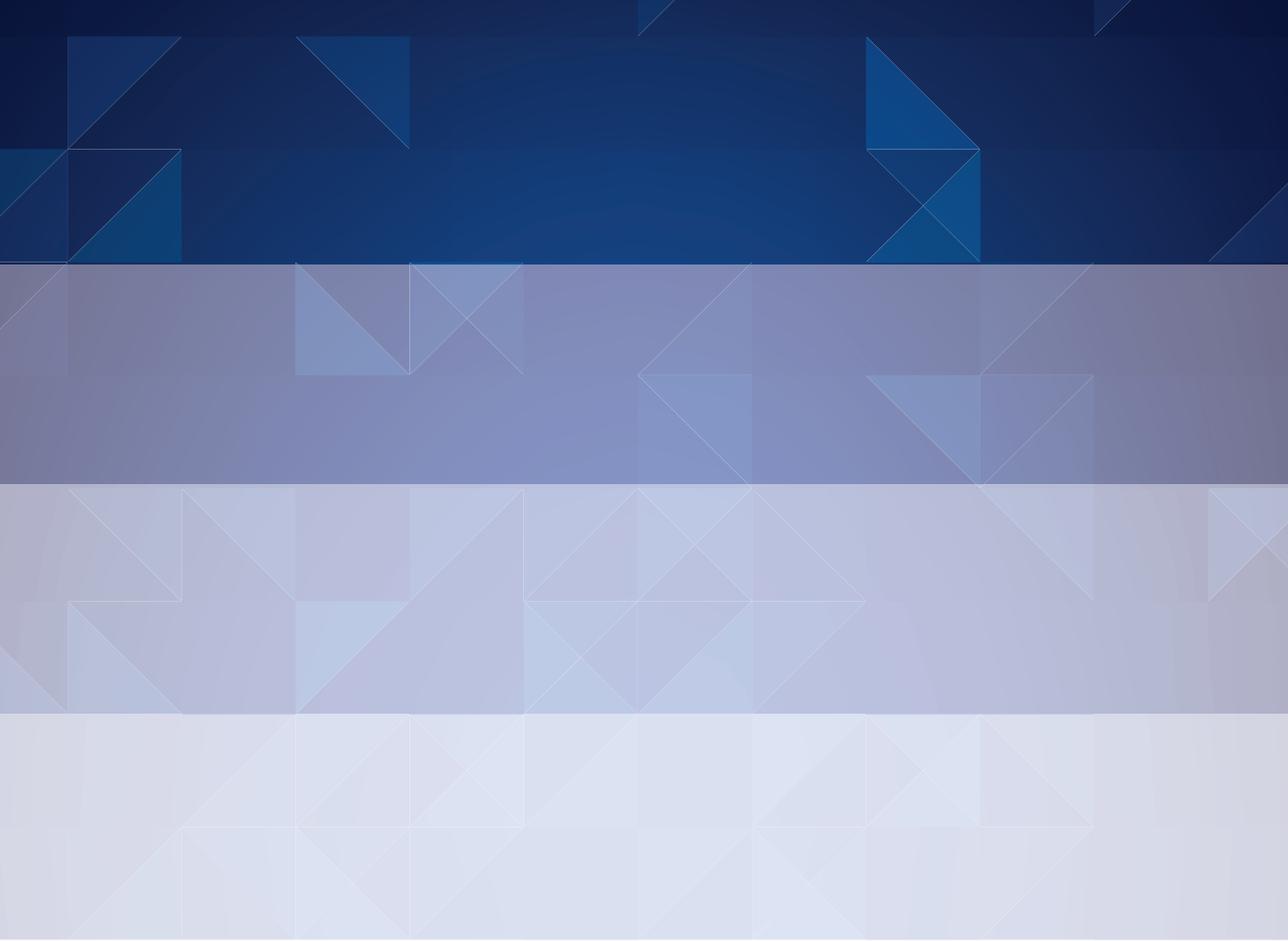
- La cirrosis es el principal factor de riesgo independientemente de la causa de esta.

Conclusiones

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa una creciente amenaza para la salud pública global y nacional, con alta mortalidad asociada, especialmente en pacientes con cirrosis, y se proyecta un aumento significativo en su incidencia y mortalidad hacia 2040, lo que subraya la necesidad urgente de fortalecer las estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento eficaz.

Referencias bibliográficas

1. Alawjia B, Constantinou C. Hepatocellular Carcinoma: a Narrative Review on Current Knowledge and Future Prospects. *Curr Treat Options Oncol* 2023; 24 (7): 711-724. Doi: 10.1007/s11864-023-01098-9
2. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2022; 87 (2): 216-234. Doi: 10.1016/j.rgmex.2021.10.009
3. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1598-1606. Doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.021
4. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Acceso: 10 Abril de 2025. Disponible en línea: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
5. Rich NE. Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma Within the United States and Worldwide. *Surg Oncol Clin N Am* 2024; 33 (1): 1-12. Doi: 10.1016/j.soc.2023.06.004
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [published correction appears in: *Nat Rev Dis Primers* 2024; 10 (1): 10. Doi: 10.1038/s41572-024-00500-6]. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7 (1): 6. Published 2021 Jan 21. Doi: 10.1038/s41572-020-00240-3



Capítulo 2

MASLD y carcinoma hepatocelular

2. MASLD y carcinoma hepatocelular

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco
Dr. Juan Carlos Delgadillo Tortajada
Dra. Paloma Orozco Acuña
Dra. Diana Karen Tapia Calderón

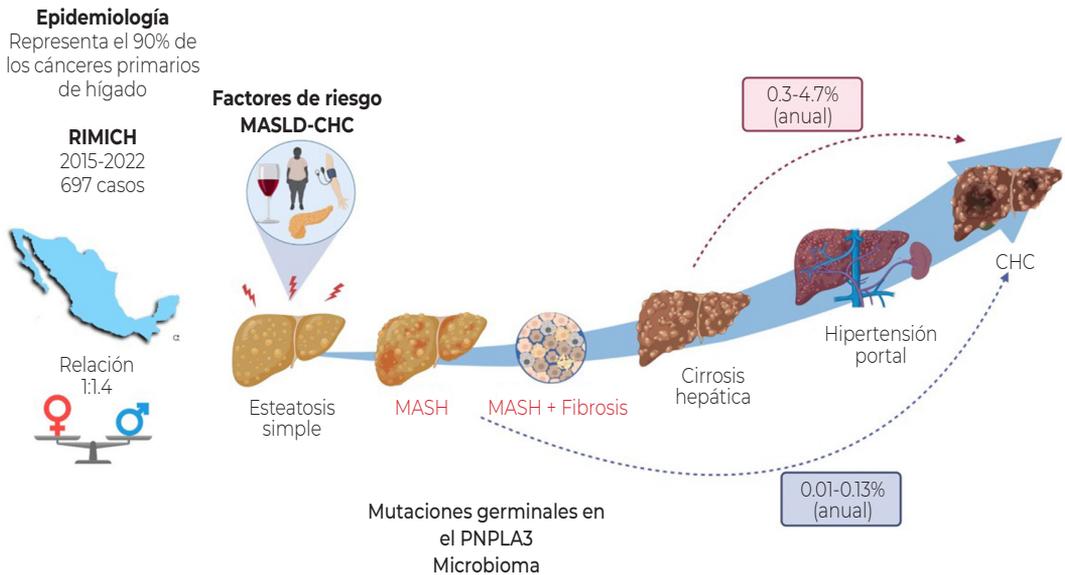
Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco
Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

Dra. Graciela Elia Castro Narro

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México
Unidad de Hepatología y Trasplantes, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Abstract gráfico

MASLD y carcinoma hepatocelular



Velarde Ruiz Velasco JA, Delgadillo Tortajada JC, Orozco Acuña P, Tapia Calderón DK. MASLD y carcinoma hepatocelular. 2025a

Panorama global y en México

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 90% de los cánceres primarios de hígado. Según estimaciones del año 2020, el cáncer primario de hígado es el sexto cáncer más común a nivel mundial y la tercera causa más frecuente de muerte relacionada con cáncer.¹

El CHC suele originarse en el contexto de una enfermedad hepática crónica, la cual puede tener múltiples etiologías. Históricamente, la hepatitis viral crónica, en particular la hepatitis B, representaba la principal causa de CHC, debido a su alta prevalencia en regiones como África Subsahariana y el Sudeste Asiático. No obstante, en las últimas décadas, la implementación de programas efectivos de prevención, detección y tratamiento de la hepatitis viral ha contribuido a una disminución significativa de su incidencia como causa de CHC.²

Paralelamente, las tasas de enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) han aumentado de manera significativa; un estudio basado en la base de datos del Sistema de Salud de Estados Unidos con 4,406 casos de CHC reportados, identificó a la MASLD como la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica (59% de los casos).²

La incidencia de CHC en pacientes con cirrosis hepática (CH) por MASLD establecida varía entre 0.7 y 2.6%. Los modelos dinámicos de Markov para CHC relacionado a MASLD en ocho países predicen un aumento en la incidencia de hasta 122% para el año 2030.³

Respecto a los datos más recientes de pacientes mexicanos con diagnóstico de CHC, los resultados de un estudio nacional, realizado por la Red Interdisciplinaria Mexicana para la Investigación en Cáncer Hepatocelular (RIMICH), analizaron retrospectivamente 697 casos de CHC diagnosticados entre 2015-2022. Se identificaron diferencias relevantes entre géneros: aunque la proporción hombre:mujer fue de 1.4:1 (más baja que el promedio global de 2.7:1), los hombres presentaron con mayor frecuencia tumores avanzados, mal diferenciados y múltiples nódulos. En contraste, las mujeres tuvieron más casos

de CH de etiología desconocida (frecuentemente asociada a MASLD) y mayor prevalencia de hepatitis C crónica (VHC). Estas diferencias podrían explicar la distribución única de CHC por género en México y subrayan la importancia de los factores de riesgo diferenciados por género. La investigación también destaca que más de 70% de los pacientes con CHC recibieron algún tipo de tratamiento, aunque en etapas avanzadas, lo que reduce las posibilidades de intervenciones curativas. Cerca de 50% recibió únicamente terapias paliativas o sistémicas. El tamaño promedio del nódulo tumoral fue de aproximadamente 7.7 cm, y en la mayoría de los casos se observó CH como condición subyacente, atribuida mayoritariamente al consumo de alcohol en hombres y a causas crípticas, posiblemente MASLD, en mujeres. La falta de un registro nacional oncológico motivó esta iniciativa multicéntrica, evidenciando una necesidad urgente de políticas públicas dirigidas a la detección temprana del CHC y la caracterización por género y región.⁴

Factores de riesgo MASLD-CHC

Los trastornos metabólicos, especialmente la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), así como el consumo concomitante de alcohol (incluso en cantidades bajas) y el envejecimiento, son factores ampliamente reconocidos por su papel en el inicio de la MASLD, su progresión y el desarrollo de CHC. La presencia simultánea de múltiples factores puede incrementar de manera significativa el riesgo de desarrollar CHC, incluso antes del desarrollo de CH. La estrecha asociación entre la MASLD y las enfermedades metabólicas constituye un pilar fundamental en su fisiopatología. De hecho, se considera que la MASLD representa la manifestación hepática del síndrome metabólico. Diversos estudios han demostrado consistentemente que a mayor número de alteraciones metabólicas presentes, mayor es la probabilidad de desarrollar MASLD. La prevalencia de MASLD en personas con DM2 u obesidad puede alcanzar entre 50-70%, superando incluso el 90% cuando ambas condiciones están presentes. Esta acumulación de factores no sólo incrementa la incidencia, sino que

también favorece un curso clínico más agresivo, con progresión acelerada y mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, como el CHC.⁵

Historia natural MASLD-CHC

La incidencia de CHC en MASLD es siete veces más alta que en individuos sin enfermedades hepáticas. El factor de riesgo principal para el desarrollo de CHC es la CH, con tasas de incidencia de CHC en CH asociada a MASLD de aproximadamente 2% al año (rango de 0.3-4.7% por año); sin embargo, como se ha mencionado previamente, el CHC también puede desarrollarse en pacientes con MASH sin CH, con una incidencia reportada de 0.01-0.13% por año. Esta progresión de esteatosis simple o esteatohepatitis metabólica (MASH) a CHC está influenciada por múltiples factores, incluyendo el microambiente inmune y del tejido, mutaciones germinales en el PNPLA3 y el microbioma.⁶ La figura 1 describe la progresión natural del CHC relacionado a MASLD.

Patogénesis de MASLD y CHC

Existen múltiples vías desreguladas que contribuyen al daño y desarrollo de fibrosis en MASLD. El daño

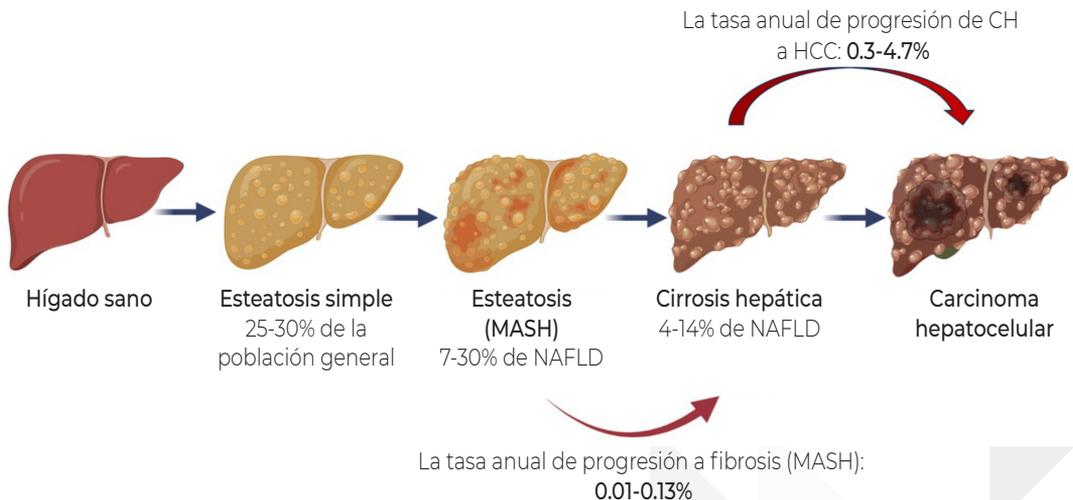
hepatocelular secundario a la alteración del metabolismo de la grasa se conoce como lipotoxicidad, que es consecuencia del aumento de la liberación de ácidos grasos y exosomas de la grasa periférica al hígado, resistencia a la insulina y la activación de vías inflamatorias derivadas del tejido adiposo anormal, lo que lleva al desarrollo de estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo, activación del inflammasoma y muerte celular; estos daños hepatocelulares contribuyen a la carcinogénesis mediada por el daño oxidativo del DNA y la acumulación de mutaciones en los genes como FOXO1, CIDEB y GPAM.⁶

Otros mecanismos fisiopatológicos implicados han sido la angiogénesis con aumento en la expresión de CD34 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como una disrupción del sistema inmune con depleción de las células TCD8+ y TCD4+, con una posible implicación en la respuesta a la inmunoterapia.⁶

Presentación clínica MASLD-CHC

Se ha descrito que los pacientes con MASLD tienen una mayor frecuencia de CHC sin cirrosis y un posible peor pronóstico debido a una mayor carga

Figura 1. Historia natural de MASLD hacia CHC



tumoral y enfermedades asociadas. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 94,636 pacientes describió las características clínicas de los pacientes con CHC asociado a MASLD y otras etiologías, reportando una mayor frecuencia de comorbilidades metabólicas en comparación con aquellos con CHC de otras etiologías (VHC, VHB y consumo de alcohol), incluyendo diabetes *mellitus* (*odds ratio* [OR] 4.31; intervalo de confianza [IC] de 95%: 3.19-5.80; $p < 0.0001$), hipertensión arterial (OR 2.84; IC 95%: 2.09-3.86; $p < 0.0001$) y dislipidemia (OR 3.43; IC 95%: 2.39-4.95; $p < 0.0001$). Además, se documentó una mayor probabilidad de enfermedad cardiovascular concomitante al momento del diagnóstico (OR 2.23; IC 95%: 1.43-3.48; $p = 0.0055$).⁷

En un análisis de subgrupos adicional, se identificó una mayor proporción de CHC en pacientes con MASLD sin CH (38.5%; IC 95%: 27.9-50.2), en contraste con aquellos con CHC de otras etiologías (14.6%; IC 95%: 8.7-23.4; $p < 0.0001$). En consecuencia, la probabilidad de presentar CHC sin CH fue considerablemente mayor en pacientes con MASDL (OR 3.71; IC 95%: 2.46-5.59; $p < 0.0001$).⁷

Respecto a la carga tumoral, los pacientes con CHC-MASLD tuvieron un mayor diámetro tumoral, con una diferencia media de 0.67 cm (IC 95%: 0.35-0.98; $p = 0.0087$), y una mayor probabilidad de lesiones uninodulares (OR 1.36; IC 95%: 1.19-1.56; $p = 0.0003$) en comparación con los pacientes con CHC de otras causas; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la distribución por estadios del sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) —incluyendo estadios 0 o A, B y C o D—, los estadios del sistema TNM (estadios 1 o 2 frente a 3 o 4), ni respecto al estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) igual o mayor a 2 al momento de la presentación clínica.⁷

Estratificación de riesgo y vigilancia

La tasa de progresión de MASLD a CHC varía de acuerdo con los distintos estadios de la fibrosis, la incidencia de CHC aumenta de 0.4/1,000 (95% IC, 0.29-0.66) en esteatosis simple a 5.29/1,000 (95%

IC, 0.75-37.5) en MASH establecido, lo cual representa un incremento de 10 veces.⁸

Se han diseñado múltiples modelos de estratificación de riesgo de CHC en pacientes con CH, algunos de ellos desarrollados específicamente en pacientes con MASLD; el modelo desarrollado por Ioannou y cols.⁹ incluyó siete predictores (edad, género, DM2, IMC, conteo plaquetario, albúmina sérica, la relación AST/ALT, con un área bajo la curva (AUROC) de 0.75; otro modelo italiano confirmó que la combinación de valores como el genotipo de PNPLA3, pruebas de función hepática y la presencia de hipertensión portal fueron parámetros útiles para estimar el riesgo de CHC;¹⁰ y más recientemente, Lambrecht y cols.¹ desarrollaron el puntaje APAC basado en la edad, el receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas soluble, alfafetoproteína y creatinina, con una buena capacidad de predicción de CHC en pacientes con MASDL (AUROC 0.75).⁸

Las guías de práctica clínica actuales de la AASLD y EASL recomiendan vigilancia de CHC cada 6 meses mediante el ultrasonido abdominal con o sin niveles séricos de alfafetoproteína. Los programas de cribado han mejorado la detección temprana, elegibilidad para terapias curativas y supervivencia en general; sin embargo, el cribado de CHC en pacientes con MASLD representa un reto debido a las características antes descritas, específicamente el riesgo de desarrollar CHC sin CH, la disminución de la sensibilidad y especificidad de las herramientas de cribado debido a la posible inadecuada visualización del parénquima mediante el ultrasonido abdominal en pacientes con MASH y la mortalidad que implican las comorbilidades asociadas.⁶

Abordaje terapéutico

A pesar del aumento en la prevalencia de comorbilidades incluyendo la enfermedad cardiovascular y el riesgo de tumores de mayor tamaño, se ha demostrado que no existe diferencia en la aplicación de terapias curativas en pacientes con MASLD-CHC.⁷ Por otro lado, en el contexto de CHC avanzado, el tratamiento de primera línea con inmunoterapia podría

no ser tan efectivo en este grupo de pacientes, ya que la infiltración tumoral por macrófagos CCR2+ y CX3CR1+ se ha asociado con una falta de respuesta a la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por sus siglas en inglés). En contraste con estos resultados, se ha descrito que los macrófagos con fenotipo proinflamatorio, caracterizados por la expresión de CXCL10 y la ausencia de PDL1, promueven una respuesta favorable a la inmunoterapia, se ha identificado que deterioro en la "condición funcional" de los linfocitos T podría contribuir a la resistencia terapéutica a los ICI.⁶

Como estrategia alternativa para contrarrestar esta resistencia inmunológica asociada a la MASLD, se ha propuesto la reprogramación de neutrófilos mediante el uso de antagonistas del receptor CXCR2 que incrementa la activación de células dendríticas intratumorales y el número de linfocitos TCD8+, lo cual podría restaurar la eficacia de la inmunoterapia en este contexto clínico.⁶

En los ensayos clínicos que se realicen en el futuro, será necesario especificar qué pacientes tienen etiología de CHC relacionada con NASH, ya que este es el único enfoque que puede aclarar el efecto de las inmunoterapias en la supervivencia de los pacientes con MASLD-CHC.

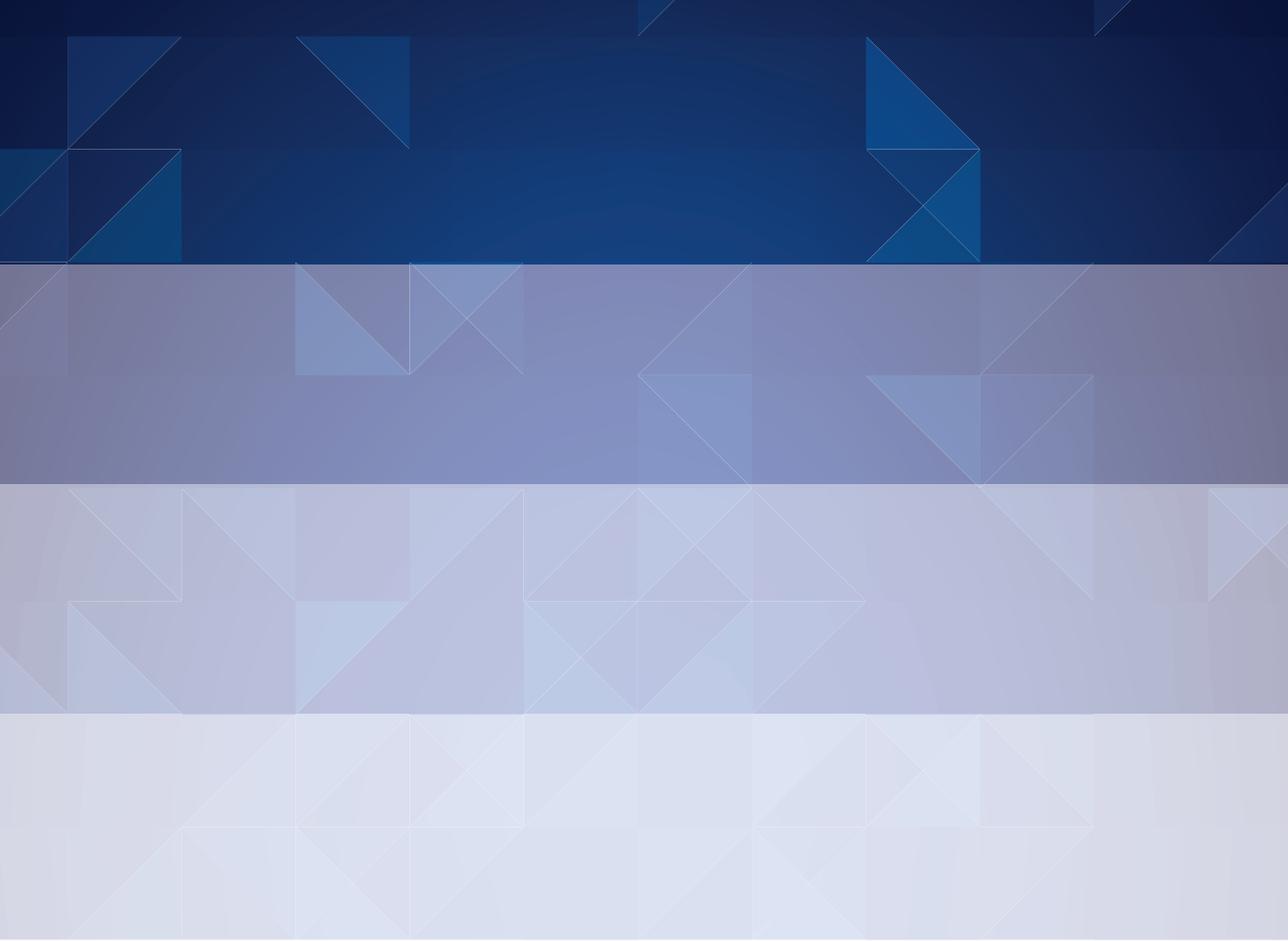
Puntos clave para recordar

- La incidencia de CHC relacionado con la MASLD va en aumento.
- El CHC en MASLD tiene características únicas que lo convierten en un reto para la vigilancia y tratamiento oncológico.
- La aplicación de modelos de estratificación de riesgo podría identificar aquellos pacientes con

MASLD con riesgo de CHC elevado aún sin la presencia de fibrosis avanzada.

Referencias bibliográficas

1. Lambrecht J, Porsch-özçürümez M, Best J, et al. The APAC Score: A Novel and Highly Performant Serological Tool for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Liver Cirrhosis. *J Clin Med* 2021; 10 (15): 3392.
2. Phoolchund AGS, Khakoo SI. MASLD and the Development of HCC: Pathogenesis and Therapeutic Challenges. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (2): 259.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* [Internet] 2018; 69 (4): 896-904. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
4. Melchor-Ruan J, Santiago-Ruiz L, Murillo-Ortiz BO, et al. Characteristics of Hepatocellular Carcinoma by Sex in Mexico: A Multi-Institutional Collaboration. *Diseases* 2024; 12 (10).
5. Rivera-Esteban J, Muñoz-Martínez S, Higuera M, et al. Phenotypes of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2024; 22 (9): 1774-1789.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.028>
6. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20 (8): 487-503.
7. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet] 2022; 23 (4): 521-530. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00078-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00078-X)
8. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology* 2023; 77 (1): 323-338.
9. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol* 2019; 71 (3): 523-533.
10. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2020; 18 (4): 935-944.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>



Capítulo 3

Virus y carcinoma hepatocelular

3. Virus y carcinoma hepatocelular

Dr. Carlos Alventosa Mateu
Dr. Juan José Urquijo Ponce
Dr. Moisés Diago Madrid

Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva,
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, cribado.
Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la temática de este trabajo.

Abstract gráfico

Virus y carcinoma hepatocelular (CHC)

VHB

Prevención

- Vacunación universal
- Control de infección perinatal
- Definir poblaciones de alto riesgo de CHC



Tratamiento

- Según factores de riesgo y/o daño hepático
- Estrategias de tratamiento expandido



Cribado CHC

- Valoración poblaciones de riesgo
- Independiente de si toma tratamiento

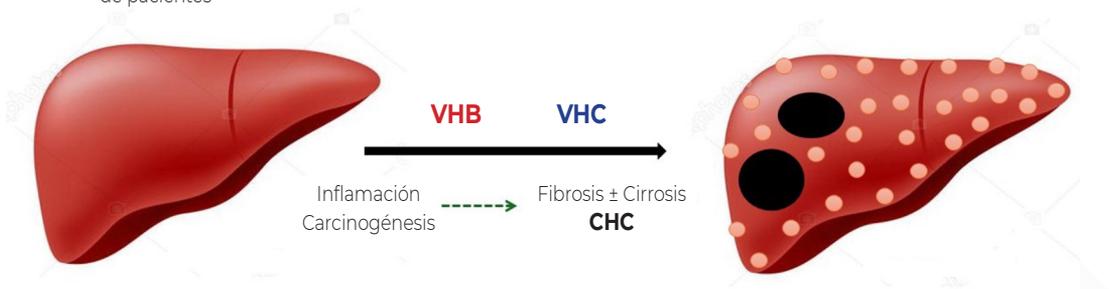


VHC

- Estrategias de cribado
- Sistemas que eviten pérdidas de pacientes

- Tratamiento universal con alta eficacia

- Mantenerlo tras tratamiento en fibrosis avanzada y cirrosis



Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 75-85% de las neoplasias hepáticas primarias. Estas neoplasias ocupan el sexto lugar en términos de prevalencia global de cáncer, con más de 850 mil nuevos casos diagnosticados anualmente, y el tercer lugar en mortalidad relacionada con cáncer, con más de 750 mil fallecimientos anuales, sólo superadas por la neoplasia de pulmón y la colorrectal! La alta mortalidad

del CHC viene condicionada porque habitualmente aparece sobre una cirrosis hepática con disfunción hepática e hipertensión portal. Además, su diagnóstico en etapas tempranas es inferior a 50% e, incluso en estas etapas, el CHC presenta una alta capacidad de invasión vascular y diseminación metastásica.^{2,3}

El CHC es 2-3 veces más prevalente en varones que en mujeres. Constituye la principal causa de mortalidad por cáncer en varones en regiones como

Sudeste Asiático, Mongolia, Guatemala y África Subsahariana.¹ La prevalencia del CHC ha alcanzado recientemente sus niveles máximos en regiones como Europa y Norteamérica, que tradicionalmente han sido de bajo riesgo, debido principalmente al aumento de la enfermedad hepática esteatótica asociada al metabolismo, que además se asocia con un peor pronóstico del CHC.⁴⁻⁶

Sin embargo, a nivel global la principal causa de CHC son las infecciones crónicas por virus de hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) que se asocian con el 21-55% de todos los casos de CHC.⁷ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022, aproximadamente 256 millones de personas presentaban infección por VHB, con 1.2 millones de nuevos casos y 1.1 millones de muertes anuales.⁸ La infección por VHC estaba presente en 50 millones de personas, con 1 millón de nuevas infecciones y 242 mil muertes anuales.⁹ Para ambos virus, la principal causa de mortalidad es el desarrollo de cirrosis hepática y CHC. En este sentido, la infección vírica persistente induce carcinogénesis hepática, con un incremento del riesgo de desarrollar CHC de 5-15 veces para el VHB y de 15-20 veces para el VHC en comparación con individuos no infectados.¹⁰

Carcinoma hepatocelular y virus de la hepatitis B

El VHB es endémico en regiones de África Subsahariana y Asia Oriental con prevalencias del antígeno de superficie (AgHBs) de 81 y 116 millones de personas, respectivamente.¹¹ Destaca China donde, con una prevalencia de AgHBs de 5-6%, se diagnostican 40% de todos los CHC y 85% de ellos están relacionados con el VHB.⁷ El principal mecanismo de transmisión del VHB es perinatal, con una progresión a CHC en un porcentaje significativo de pacientes, incluso sin desarrollar previamente cirrosis, por lo cual es vital individualizar el riesgo de CHC en los pacientes con VHB.^{11,10}

Identificación del riesgo de carcinoma hepatocelular

La historia natural de la infección crónica por VHB incluye cuatro fases inmunitarias, con dos nomenclaturas

distintas: fase inmunotolerante o infección crónica HBeAg positivo; fase inactivo o hepatitis HBeAg positivo o negativo; fase inactiva o infección crónica HBeAg negativo y fase de reactivación.^{12,13} Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con VHB que no encaja en estas fases a los que se denomina pacientes indeterminados o en zona gris, los cuales presentan un riesgo significativamente mayor de evolucionar a cirrosis que los pacientes en fase inactivo.^{14,15}

Son factores de riesgo de progresión de enfermedad hepática los siguientes: edad, raza, procedencia geográfica, antecedentes familiares de CHC, positividad de AgHBe y elevación de AST.¹⁶ Sin embargo, para una valoración precisa del riesgo de afectación hepática y progresión a CHC necesitamos biomarcadores que faciliten la detección, diagnóstico y pronóstico de la infección crónica por VHB entre los distintos subgrupos de pacientes.

Entre ellos destaca el DNA circular cerrado covalente (DNAccc), que es un indicador muy preciso de la presencia del VHB y cuya monitorización ayuda a individualizar la mejor estrategia terapéutica, aunque para su detección se necesita una biopsia hepática.^{17,18} Como alternativas no invasivas para detectar la presencia activa del VHB disponemos de la determinación sérica de DNA del VHB (DNA-VHB) y AgHBs, que se correlacionan con la actividad transcripcional del VHB y son los recomendados actualmente para decidir la indicación de tratamiento antiviral.^{12,13,19,20}

Sin embargo, existen nuevos biomarcadores como el antígeno relacionado con el núcleo de la hepatitis B (HBcrAg) que muestra correlación con el cccDNA y ha demostrado ser un indicador fiable de pronóstico y eficacia del tratamiento antiviral.^{21,22} Por otra parte, el RNA del VHB sérico presenta un patrón de distribución similar a la del DNA-VHB y permite catalogar al paciente dentro de las fases inmunitarias de la infección por VHB.²³

Para valorar la fibrosis hepática la biopsia se considera la técnica de elección, aunque por tratarse de un procedimiento invasivo ha sido sustituida por biomarcadores como AST, ALT, índice de relación AST-plaquetas (APRI) y, especialmente, por la elastografía de

transición. Esta última presenta una precisión elevada para la detección de fibrosis pero no proporciona información sobre la actividad necroinflamatoria hepática.^{12,13} La hialuronidasa tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de la fibrosis hepática y predicción de la progresión de la enfermedad.²⁴ Otros marcadores como la alfa-fetoproteína y la protrombina inducida por deficiencia de vitamina K o antagonista-II (PIVKA-II) no han mostrado utilidad para la detección del CHC, pero sí para predecir su evolución.²⁵ Finalmente, el sistema de puntuación del modelo histológico significativo (SHM) consigue predecir los cambios histopatológicos hepáticos en pacientes indeterminados mediante la determinación integrada de AST, plaquetas, albúmina y DNA-VHB.²⁶

Objetivos terapéuticos para la prevención del carcinoma hepatocelular

La morbimortalidad asociada al VHB ha disminuido considerablemente gracias a la profilaxis perinatal, la vacunación infantil y el empleo de tratamiento antiviral, principalmente con análogos de nucleós(t)idos (AN).^{12,13} Sin embargo, los tratamientos actuales presentan tasas muy bajas de supresión sostenida de la replicación viral o curación funcional (negativización del AgHBs), concretamente del 1-2% anual,^{27,28} por lo que no son capaces de suprimir el cccDNA y eliminar el riesgo de aparición de CHC. A pesar de ello, el riesgo de desarrollar CHC disminuye 50-60% en pacientes que reciben terapia antiviral para VHB respecto a aquellos que no la reciben.^{10,29} Esto se debe a que el tratamiento antiviral disminuye el riesgo de CHC al reducir la carga de DNA-VHB, consiguiendo un descenso de la necroinflamación y de los factores carcinogénicos asociados.³⁰

Los mecanismos oncogénicos del VHB pueden ser directos mediante la integración del DNA-VHB en el genoma del huésped, con la expresión de proteínas oncogénicas codificadas que producen mutagénesis insercional e inestabilidad genómica.^{31,32} También pueden ser indirectos a través del daño hepático producido por el propio sistema inmunitario en reacción a la infección por VHB, con desarrollo

de necroinflamación crónica, regeneración hepática y fibrosis, con cambios genéticos y epigenéticos intrahepatocitarios.^{31,32}

Estrategias terapéuticas actuales

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas^{12,12,33} basan las indicaciones de tratamiento en la presencia de DNA-VHB junto con el daño hepático establecido, detectado mediante elevación de AST, elastografía de transición o presencia de cirrosis hepática. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes indeterminados las recomendaciones no son homogéneas y varían desde monitorizar los niveles séricos de DNA-VHB y ALT hasta iniciar tratamiento antiviral en subgrupos seleccionados.^{13,34}

Sin embargo, se ha observado que hasta 46% de los pacientes con VHB que desarrollan CHC estaban fuera de las indicaciones de tratamiento antiviral de estas guías de práctica clínica, con incidencias de CHC de 8.2% a 5 años en pacientes con cirrosis hepática y niveles indetectables de DNA-VHB. Esta incidencia es superior a la de los cirróticos compensados con DNA-VHB indetectable que están en tratamiento con AN.³⁵

De forma complementaria, una cohorte china observó que la estrategia de tratar a todos los pacientes de entre 18-80 años con AgHBs positivo es coste-efectiva, con una reducción de la mortalidad relacionada con el VHB de 65%.³⁶ Este hallazgo también ha sido observado en población estadounidense.³⁷ Finalmente, un estudio surcoreano describe que el inicio del tratamiento antiviral en la fase inmuno-tolerante es más coste-efectivo que demorar hasta la fase inactivo.³⁸ Sin embargo, otro trabajo elaborado en Reino Unido apreció que en el subgrupo de pacientes AgHBe positivo fue más rentable tratar solamente a aquellos con fibrosis significativa.³⁹

Estos hallazgos ponen de manifiesto la posibilidad de que los pacientes sin indicación actual de tratamiento antiviral puedan desarrollar fibrosis hepática y CHC. Por ello, se ha planteado realizar una expansión de los criterios de tratamiento antiviral incluyendo estadios más precoces de la enfermedad con el objetivo de disminuir estos eventos.⁴⁰ En Corea del

Sur han observado que una pauta de tratamiento basada en niveles de DNA-VHB $\geq 2,000$ UI/mL, con cualquier nivel de AST, disminuye el riesgo de CHC por cada incremento de 10% de población diana tratada, alcanzando su máximo impacto cuando se trata a 70% de estos pacientes.⁴¹

Actualmente las guías de práctica clínica de China³⁴ han expandido los criterios y recomiendan tratamiento antiviral para todos los pacientes HBsAg-positivos con ADN-VHB sérico detectable ($> 10\text{-}20$ UI/mL), independientemente del nivel de ALT si presentan edad > 30 años; o en < 30 años si además asocian ALT persistentemente elevada, cirrosis hepática compensada o un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad (inflamación grado ≥ 2 , fibrosis estadio ≥ 2 , antecedentes familiares de cirrosis relacionada con el VHB o CHC, o manifestaciones extrahepáticas por el VHB).³⁴ Bajo esta estrategia, 92% de los pacientes con VHB en China (75 millones de individuos) se consideran elegibles para tratamiento antiviral. En la tabla 1 se comparan las diferencias de los tratamientos actuales según los criterios tradicionales o expandidos.

Cribado de carcinoma hepatocelular

La detección temprana y la estratificación del riesgo de CHC asociado a VHB son fundamentales para minimizar su mortalidad. Aproximadamente 20% de los casos de CHC asociados al VHB se desarrollan en ausencia de cirrosis,^{42,43} dificultando todavía más su detección precoz. Destaca el caso de Asia, donde la disponibilidad de programas de vigilancia es limitada y más de 70% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados del CHC.^{2,44} Esta situación, junto con el hecho de que la función hepática esté mejor preservada en los pacientes con CHC por VHB respecto a aquellos con otras etiologías, ha llevado a que los cirujanos asiáticos realicen resecciones hepáticas en CHC de mayor tamaño y con peor función hepática, con tasas de descompensación hepática perioperatoria de 20% y mortalidad precoz de 5%.^{42,45}

Para poder clasificar correctamente a los pacientes con VHB en diferentes niveles de riesgo de CHC se han desarrollado diversos modelos de predicción de riesgo,⁴⁶ incluyendo modelos para pacientes sin

tratamiento antiviral como REACH-B⁴⁷ y normogramas como NGM-HCC.⁴⁸ Para pacientes en tratamiento antiviral con AN (entecavir o tenofovir), estos modelos presentan mayor precisión, siendo algunos ejemplos REACH-B modificado, AASL-HCC, REAL-B o CAGE-B.^{49,50} Sin embargo, destaca el PAGE-B,^{51,52} validado en población caucásica y que estima a 5 años el riesgo de CHC en función de edad, género y cifra de plaquetas. Los pacientes con riesgo intermedio (PAGE-B 10-17) o alto (PAGE-B ≥ 18) se benefician de un seguimiento más intensivo.

Carcinoma hepatocelular y virus de la hepatitis C

El VHC es prevalente en zonas desarrolladas como Europa, Japón y Estados Unidos, donde la transmisión es principalmente parenteral.⁹ La severidad del daño hepático determina el riesgo de desarrollar CHC en estos pacientes. Así, el riesgo anual de CHC es de 0.4% para pacientes con ALT persistentemente normal, aumenta a 1.7% en pacientes con inflamación hepática y alcanza 2.5% en pacientes con cirrosis hepática.^{53,54} En este sentido, una vez establecida la cirrosis, la incidencia anual del CHC es de 1-4%, alcanzando 7% en Japón, siendo cofactores procancerígenos la edad, el género y el consumo de alcohol.¹⁰

En las últimas décadas se observó un incremento de CHC relacionado con la infección crónica por VHC en países como Estados Unidos, Japón, España, Italia o Egipto,^{55,56} aunque en los últimos años está en descenso gracias al tratamiento antiviral y ha dejado de ser uno de sus principales factores etiológicos, cediendo el testigo a la enfermedad hepática esteatósica asociada al metabolismo y/o relacionada con alcohol.⁵⁶ En promedio, el CHC tarda entre 20-40 años en aparecer tras la infección vírica.⁵⁷

Carcinogénesis hepática de la infección por virus de la hepatitis C

El VHC es un agente oncogénico, aunque su mecanismo de acción es indirecto en comparación con el VHB, que presenta también un mecanismo oncogénico directo.⁵⁸ La infección crónica por VHC, especialmente cuando existen replicación y carga

Tabla 1. Comparación de las diferencias de los tratamientos actuales según los criterios tradicionales o expandidos

	EASL 2017	AASLD 2018	APASL 2016	Guía china	Testar y tratar
AgHBs positivo					
No cirrosis, DNA \geq 2,000 IU/mL, ALT elevada					
No cirrosis, DNA \geq 2,000 IU/mL, ALT normal					
No cirrosis, DNA \geq 2,000 IU/mL y edad \geq 30 años					
No cirrosis, AgHBe positivo, DNA \geq 2,000 IU/mL, ALT normal, factores de riesgo de CHC					
No cirrosis, AgHBe negativo, DNA \geq 2,000 IU/mL, ALT normal, FibroScan \geq F2					
No cirrosis, DNA \geq 2,000 IU/mL, ALT normal, FibroScan \geq F2 o necroinflamación en biopsia					
Cirrosis con DNA detectable					
Cirrosis con DNA indetectable					

Comparativa de las indicaciones de tratamiento antiviral en pacientes con virus de la hepatitis B (marcado con color) entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las científicas [EASL,¹³ AASLD¹² y APASL³³] y las recomendaciones expandidas de las guías chinas⁵⁴ y la estrategia "testar y tratar" que ha demostrado coste-efectividad comparada con las anteriores y consiste en dar tratamiento a todos los pacientes con AgHBs positivo.

viral elevadas, induce una respuesta inflamatoria hepática persistente, clave para el desarrollo de fibrosis y cirrosis, y que está mediada por la liberación de citoquinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, promoviendo una regeneración celular descontrolada. Además, la cirrosis genera un microambiente que favorece el desarrollo de CHC mediante la alteración de la arquitectura tisular, la hipoxia y el aumento de la neoangiogénesis.^{58,59}

Estrategias para la prevención del carcinoma hepatocelular

A diferencia del VHB, disponemos de un tratamiento altamente eficaz para la infección por VHC que consigue tasas de curación prácticamente universales mediante los antivirales de acción directa.⁶⁰ Por ello, el tratamiento antiviral en el VHC está indicado en todos los pacientes infectados, salvo excepciones concretas como edad avanzada o comorbilidades graves.^{61,62}

Por el contrario, la ausencia de una vacuna limita considerablemente la erradicación del VHC.⁹ A pesar

de ello, la OMS ha establecido metas ambiciosas para la eliminación del VHC como problema de salud pública para el año 2030.⁶³ Estas metas incluyen objetivos como disminuir el número de nuevas infecciones por VHC en 80% y reducir su mortalidad en 65% (comparado con las existentes en 2015), además de asegurar que 90% de los individuos infectados sean diagnosticados y que 80% puedan acceder al tratamiento antiviral. Para lograr estos objetivos son fundamentales estrategias diagnósticas que detecten los pacientes no diagnosticados o perdidos en el sistema sanitario y permitan su derivación a centros especializados donde reciban tratamiento antiviral.⁶⁴

Cribado de carcinoma hepatocelular tras tratamiento antiviral

El CHC puede desarrollarse en pacientes con infección crónica por VHC incluso en ausencia de cirrosis hepática. Aunque la mayoría de los casos de CHC asociados con VHC ocurren en el contexto de una cirrosis, estudios recientes han demostrado que un número significativo

de casos pueden desarrollarse en pacientes con fibrosis hepática avanzada pero sin cirrosis completa.⁶⁵

El tratamiento antiviral exitoso que conduce a una respuesta virológica sostenida puede reducir, pero no eliminar completamente, el riesgo de CHC, lo que refuerza la necesidad de mantener la vigilancia incluso después de la erradicación del VHC en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis hepática.^{61,62}

Puntos clave para recordar

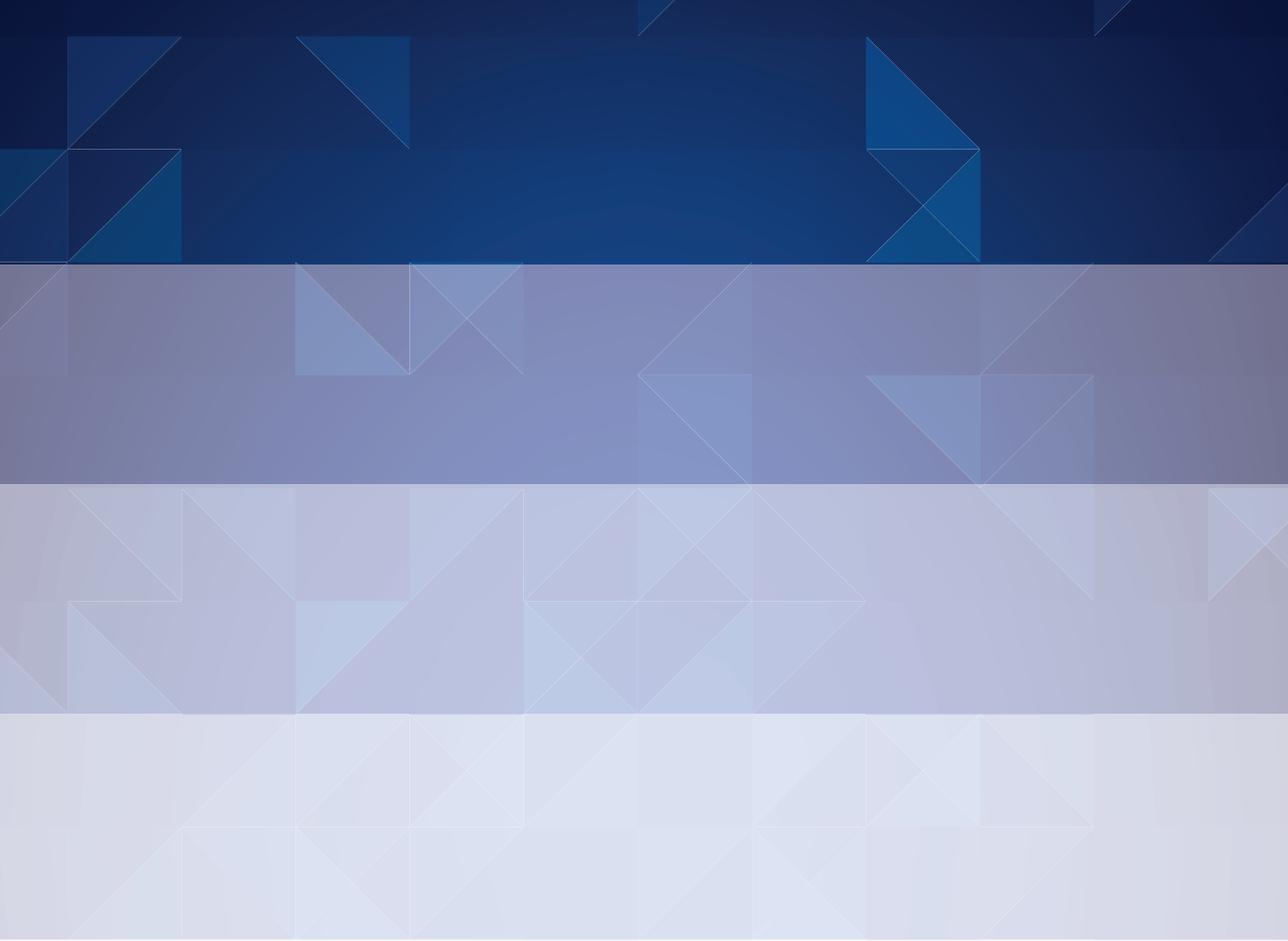
- El VHC es muy frecuente y presenta una alta mortalidad. La infección crónica por VHB y VHC es una de sus principales etiologías.
- El VHB es potencialmente oncogénico, incluso en paciente sin cirrosis hepática o indicación de tratamiento antiviral. Se está valorando la expansión de las indicaciones de tratamiento antiviral.
- En pacientes con VHB en tratamiento antiviral debe mantenerse el cribado de CHC. Modelos de predicción de riesgo como PAGE-B ayudan a individualizar el riesgo de desarrollo de CHC.
- El CHC puede aparecer en pacientes ya tratados y curados de VHC si presentan fibrosis avanzada o cirrosis hepática.
- Las estrategias de prevención, como la vacunación del VHB y el tratamiento antiviral universal del VHC, son indispensables para minimizar el riesgo de CHC.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74 (3): 229-263.
2. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, et al. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021; 73 (2): 713-725.
3. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 16018.
4. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20 (8): 487-503.
5. Bertot LC, Adams LA. Trends in hepatocellular carcinoma due to non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13 (2): 179-187.
6. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021; 73 (Suppl 1): 4-13.
7. Rumberg H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer* 2022; 161: 108-118.
8. World Health Organization. Hepatitis B. 2024. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

9. World Health Organization. Hepatitis C. 2024. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142 (6): 1264-1273.e1
11. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20 (8): 524-537.
12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67 (4): 1560-1599.
13. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67 (2): 370-398.
14. Liu J, Wang J, Yan X, et al. Presence of Liver Inflammation in Asian Patients With Chronic Hepatitis B With Normal ALT and Detectable HBV DNA in Absence of Liver Fibrosis. *Hepatal Commun* 2022; 6 (4): 855-866.
15. Huang DQ, Li X, Le MH, et al. Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients With Indeterminate Phase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (8): 1803-1812.e5.
16. Liu J, Yu Y, Zhao H, et al. Latest insights into the epidemiology, characteristics, and therapeutic strategies of chronic hepatitis B patients in indeterminate phase. *Eur J Med Res* 2024; 29 (1): 343.
17. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64 (12): 1972-1984.
18. Allweiss L, Dandri M. The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses* 2017; 9 (6): 156.
19. Lin CL, Kao JH. New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22 (4): 423-431.
20. Chan HLY, Wong VWS, Wong GLH, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52 (4): 1232-1241.
21. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019; 70 (4): 615-625.
22. Inoue T, Kusumoto S, Iio E, et al. Clinical efficacy of a novel, high-sensitivity HBcrAg assay in the management of chronic hepatitis B and HBV reactivation. *J Hepatol* 2021; 75 (2): 302-310.
23. Liu Y, Jiang M, Xue J, et al. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection. *BMC Gastroenterol* 2019; 19 (1): 53.
24. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (41): 11567-11583.
25. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver cancer* 2015; 4 (2): 126-136.
26. Pan AN, Xu WW, Luo YL, et al. A novel system for predicting liver histopathology in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (14): e6465.
27. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52 (3): 886-893.
28. Ogunnaike M, Das S, Raut SS, et al. Chronic Hepatitis B Infection: New Approaches towards Cure. *Biomolecules* 2023; 13 (8): 1208.
29. Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017; 68 (1): 92-99.

30. Lee JS. The mutational landscape of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21 (3): 220-229.
31. Jiang XY, Huang B, Huang DP, et al. Long-term follow-up of cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus patients without antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (11): 1101-1116.
32. Jiang Y, Han Q, Zhao H, et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 435-450.
33. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10 (1): 1-98.
34. [Expert opinion on expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2022; 30 (2): 131-136.
35. Alshuwaykh O, Daugherty T, Cheung A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection in those not meeting criteria for antiviral therapy. *Hepatol Commun* 2022; 6 (11): 3052-3061.
36. Zhang S, Wang C, Liu B, et al. Cost-effectiveness of expanded antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection in China: an economic evaluation. *Lancet Reg Heal West Pacific* 2023; 35: 100738.
37. Razavi-Shearer D, Estes C, Gamkrelidze I, et al. Cost-effectiveness of treating all hepatitis B-positive individuals in the United States. *J Viral Hepat* 2023; 30 (9): 718-726.
38. Kim HL, Kim GA, Park JA, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. *Gut* 2021; 70 (11): 2172-2182.
39. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis B in the UK: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat* 2016; 23 (2): 139-149.
40. Lim YS, Kim WR, Dieterich D, et al. Evidence for Benefits of Early Treatment Initiation for Chronic Hepatitis B. *Viruses* 2023; 15 (4): 997.
41. Shim JJ, Oh IH, Kim SB, et al. Predictive Value of Antiviral Effects in the Development of Hepatocellular Carcinoma in the General Korean Population with Chronic Hepatitis B. *Gut Liver* 2016; 10 (6): 962-968.
42. Franssen B, Alshebeeb K, Tabrizian P, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of a single North American center. *Ann Surg* 2014; 260 (4): 650-658.
43. Giovanna F, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48 (2): 335-352.
44. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11 (4): 317-370.
45. Xie D, Shi J, Zhou J, et al. Clinical practice guidelines and real-life practice in hepatocellular carcinoma: A Chinese perspective. *Clin Mol Hepatol* 2023; 29 (2): 206-216.
46. Xu X, Jiang L, Zeng Y, et al. HCC prediction models in chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir: a systematic review and meta-analysis. *Viral J* 2023; 20 (1): 180.
47. Yang HJ, Yuen MF, Chan HLY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12 (6): 568-574.
48. Yang HJ, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2437-2444.
49. Sohn W, Cho JY, Kim JH, et al. Risk score model for the development of hepatocellular carcinoma in treatment-naive patients receiving oral antiviral treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23 (2): 170-178.
50. Hsu YC, Yip TCF, Ho HJ, et al. Development of a scoring system to predict hepatocellular carcinoma in Asians on antivirals for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2018; 69 (2): 278-285.
51. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64 (4): 800-806.
52. Kim JH, Kim YD, Lee M, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018; 69 (5): 1066-1073.
53. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328 (25): 1797-1801.
54. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25 (3): 754-758.
55. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, et al. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (3): 266-269.
56. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (1): 17-35.
57. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12 (4 Pt 1): 671-675.
58. Heredia-Torres TG, Rincón-Sánchez AR, Lozano-Sepúlveda SA, et al. Unraveling the Molecular Mechanisms Involved in HCV-Induced Carcinogenesis. *Viruses* 2022; 14 (12): 2762.
59. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5 (6): 453-463.
60. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int* 2018; 38 (Suppl 1): 21-27.
61. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2020; 71 (2): 686-721.
62. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73 (5): 1170-1218.
63. World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-HIV-2016.06>.
64. Alventosa Mateu C, Ocete Mochón MD, Urquijo Ponce JJ, et al. Outcomes of an automated alert system from Microbiology to link diagnosis to treatment in patients with hepatitis C virus. *Rev Esp enfermedades Dig* 2023; 115 (4): 179-186.
65. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64 (1): 130-137.



Capítulo 4

Novedades en hepatocarcinoma avanzado: Papel de la inmunoterapia

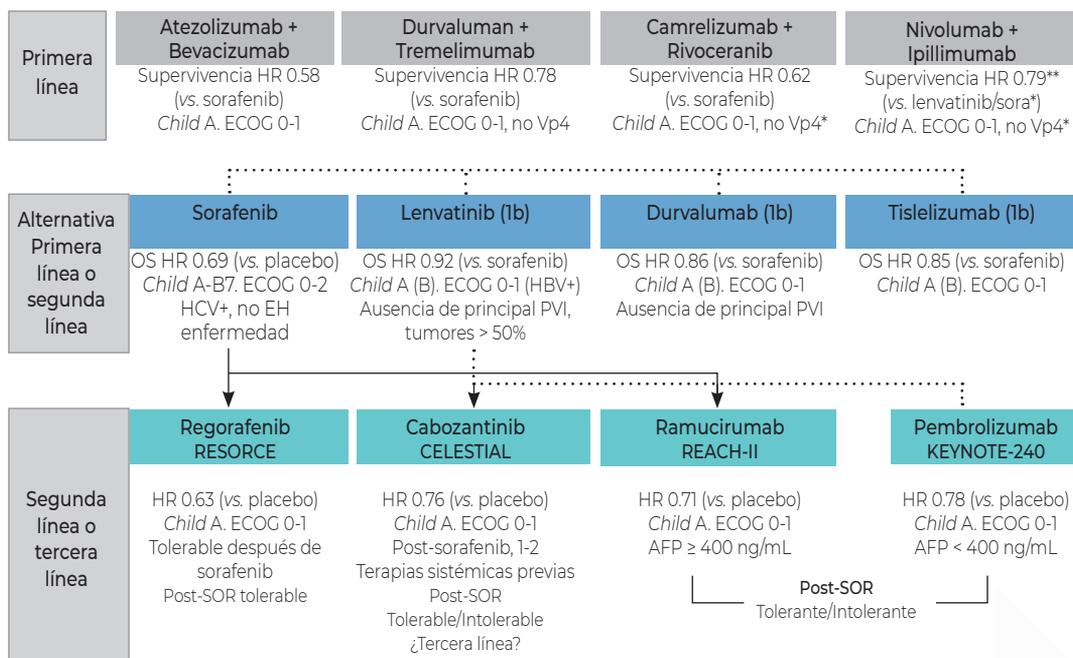
4. Novedades en hepatocarcinoma avanzado: Papel de la inmunoterapia

Dr. Federico Piñero Fernández Casares

Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Departamento de Desarrollo Académico,
Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

Abstract gráfico¹⁻³

Terapia sistémica del hepatocarcinoma avanzado



AFP: Alfa-feto proteína sérica; BCLC: Estadificación clínica de Barcelona; Vp: Invasión vascular tumoral; Vp4: Tronco portal; EH: Metástasis extrahepática de hepatocarcinoma; HCC: Hepatocarcinoma; IC95%: Intervalo de confianza; ICI: Inhibidores del punto de control; HR: Riesgo instantáneo.

Introducción

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor maligno primario del hígado más frecuente. Su principal factor de riesgo es la cirrosis de cualquier etiología, la hepatitis B crónica aún en ausencia de cirrosis y otras hepatopatías crónicas. Actualmente es el sexto cáncer más

frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Se proyecta para el año 2040 que su incidencia se incremente drásticamente con un mayor crecimiento en su mortalidad global.⁴

Dentro de la historia natural de la cirrosis, principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia maligna, la incidencia anual oscila entre 1-6%,

dependiendo la presencia o ausencia de hipertensión portal y otros factores de mayor riesgo para el desarrollo de este cáncer.⁵ La descompensación de la cirrosis conlleva un peor pronóstico, junto con limitación de tolerancia y respuesta tumoral a distintos tratamientos específicos (estadio terminal o BCLC-D), independientemente del estadio o control tumoral.^{5,6} Por otro lado, la decisión incorrecta o inconsistencia indebida de alguna modalidad terapéutica puede dar como consecuencia dicha descompensación e impactar negativamente en el pronóstico global del paciente con HCC.⁷⁻¹⁰ Finalmente, el manejo de eventos adversos en esta población y el tratamiento de estos no debe ser extrapolable desde otras poblaciones, considerando a la cirrosis como una particular situación que debe ser considerada tanto por hepatólogos como oncólogos clínicos.¹¹

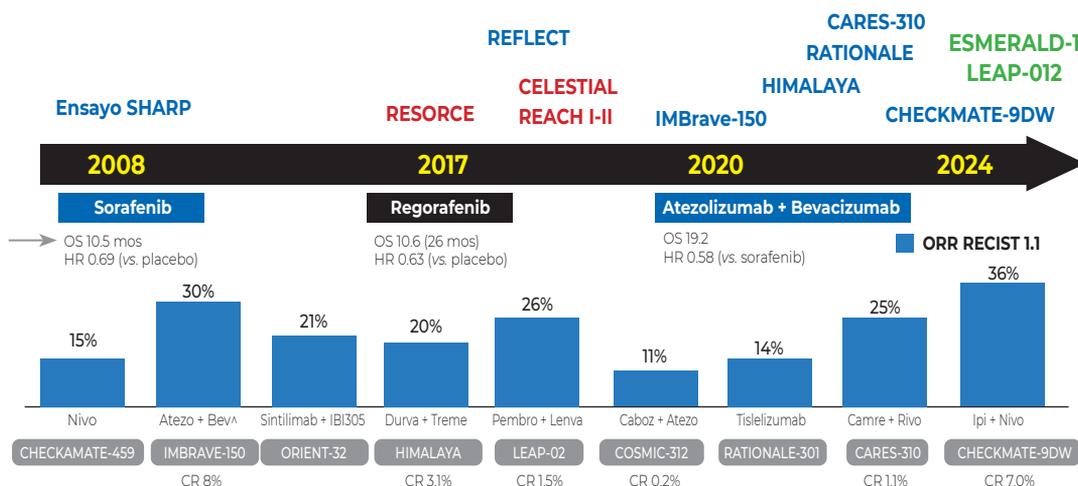
De aquí radica la importancia, tanto para hepatólogos/gastroenterólogos y oncólogos clínicos, su formación fundamentalmente en cirrosis y sus complicaciones. Es tan necesario el conocimiento del mecanismo de acción y el manejo de eventos adversos de nuevas opciones de tratamiento sistémico como el adecuado manejo de las complicaciones de la historia natural de la cirrosis. Por esto, el manejo multidisciplinario de este cáncer es de vital importancia.¹²

Mecanismo de acción de inhibidores del punto de control

El tratamiento sistémico del HCC avanzado ha tenido una gran innovación y revolución durante los últimos 5 años. El advenimiento de la inmunoterapia, particularmente los inhibidores del punto de control o *check-point inhibitors* (ICI), ha impactado de manera notoria en la expectativa de supervivencia en pacientes con HCC avanzado (figura 1).

Normalmente, la presentación antigénica (tumoral) ocurre desde el procesamiento de antígenos extraños (tumoraes) desde células presentadoras de antígeno hacia células efectoras o linfocitos T. Dicha interacción ocurre con un escenario “favorecedor” de la activación T y expansión clonal subsecuente. El resultado es la eliminación de la célula tumoral vía fase efectora mediada por vía del interferón gamma dependiente de la activación de linfocitos T, entre otros. Este proceso ocurre normalmente en todos los organismos. Sin embargo, el proceso inmunológico, para evitar una sobrerrespuesta celular T y reacciones inadecuadas (eg. autoinmunitarias), tiene “frenos” fisiológicos a esta respuesta T, fundamentalmente mediada por “puntos de control”. La unión de ligando-receptores, como por ejemplo la unión de

Figura 1. Nuevas terapias sistémicas de HCC y sus resultados



PD-1 y PD-L1 o PD-L2 (muerte celular programada) o de la unión de otra molécula CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) con ligandos CD80 o CD86, son algunos de dichos puntos de control. El resultado es el freno fisiológico a la respuesta T citotóxica. Las células del cáncer, en su astucia para evadir el sistema inmunológico, expresan mayor cantidad o densidad de ligandos para PD-1 (PD-L1), “frenando o bloqueando” la respuesta T citotóxica antitumoral fisiológica. El resultado es la progresión del cáncer.^{13,14}

Desde hace más de 50 años, se han desarrollado los inhibidores del punto de control o ICI: anti PD-1 o PD-L1 o anti CTLA-4. Dichas moléculas son anticuerpos de tipo inmunoglobulina IgG4 en su gran mayoría que se unen a dichos ligandos bloqueando la unión fisiológica PD-1 PD-L1 y CTLA-4 con CD80 o CD86. El efecto final de esta inhibición o bloqueo es justamente el “desbloqueo” o retiro del freno a la respuesta T citotóxica favoreciendo la eliminación de células oncológicas mediada por la respuesta inmunológica. La contracara o eventos adversos potenciales que pueden ocurrir son eventos adversos inmunomediados.

Clasificación molecular e inmune del hepatocarcinoma

Sin embargo, no todos los pacientes “responden” a los ICI. La interacción o efecto de los ICI es compleja, dependiente de varios factores. Se ha propuesto un menor efecto dependiente del factor etiológico, particularmente en etiología asociada a hígado graso metabólico,¹⁵ pero en un reciente metaanálisis no se ha podido confirmar dicha modificación del efecto por ICI en HCC.¹⁶

Existen varias propuestas de clasificación molecular e inmune del HCC.¹⁷⁻²⁰ Dichas propuestas elegantes y fundadas en estudios de ciencias básicas y traslacional, aún no se han trasladado a la práctica diaria. Por tanto, la biopsia tumoral del HCC con el objetivo de la búsqueda de mutaciones troncales o no troncales dirigibles mediante terapéuticas específicas, aún es una deuda pendiente de la ciencia. La expresión PD-L1 en tejido tumoral ha tenido resultados discordantes como variable predictiva de respuesta,

por tanto, no es recomendable su búsqueda sistemática en HCC. Lo mismo ocurre para la búsqueda de inestabilidad microsatelital o carga mutacional, utilizadas en otros tumores, para predecir qué paciente podría ser respondedor o no a inmunoterapia.²¹

La clasificación molecular del HCC subdivide dos grupos. Por un lado, el patrón “proliferativo” con presencia de inestabilidad microsomal, mutación TP53 troncal más prevalente, activación de vías transcritómicas de clasificación de Hoshida G1-G4²² o vía TGF beta activadas, entre otras, con mayor prevalencia de patrón histológico desdiferenciados y asociados con mayor frecuencia a etiología a virus B crónica y alfa-feto proteína elevada. Por otro lado, el patrón “no proliferativo” con mayor prevalencia de mutaciones troncales dependientes del promotor TERT o beta catenina (CTNNB1), subclasificación de transcriptómica G4-6, bien a moderadamente diferenciados, asociados a etiología viral C o hepatopatía alcohólica (figura 2).²³

La clasificación inmune propuesta del HCC, parcialmente se solapa con la clasificación molecular. Integra un grupo “inflamatorio” y no “inflamatorio”.²⁴ Habitualmente, se estima que 30% de pacientes presentan un perfil inmune de HCC que respondería a los ICI. Dicho grupo de pacientes con HCC “calientes” desde el punto de vista inmunológico se oponen a un perfil de HCC “frío”, dependientes de cambios en el nicho tumoral (sea a través de fármacos) para la adecuada respuesta de los ICI (figura 2).^{24,25}

Inmunoterapia en neo/adyuvancia en hepatocarcinoma

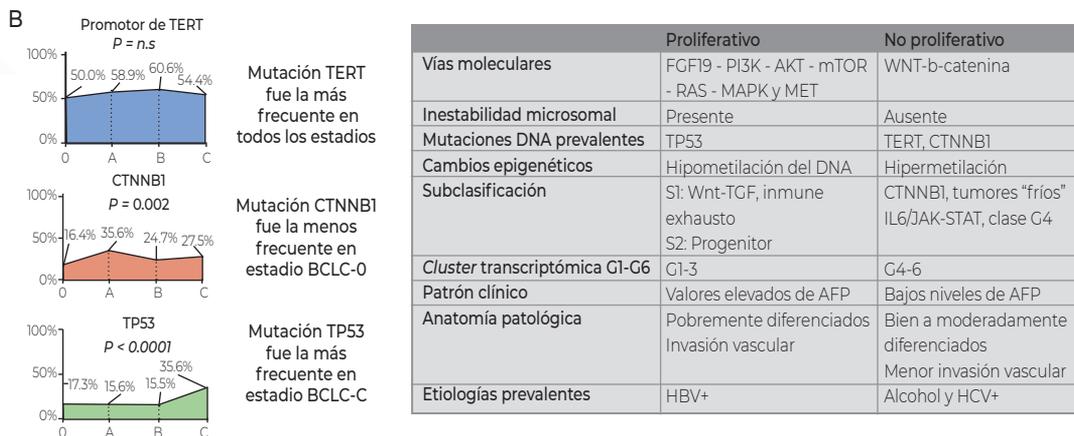
En los últimos años, el éxito de los ICI en el escenario de HCC avanzado ha sido explorado en estadios tempranos tanto en neo como en adyuvancia (BCLC 0-A).²⁶ El fin del uso de los ICI es evitar o reducir el riesgo de recurrencia tumoral luego de terapias ablativas o resectivas con intención curativa. En Argentina, del global de pacientes con HCC, sólo logran acceder a resección quirúrgica 11%,²⁷ mientras que en otras regiones, esta proporción es cercana al 50%.²⁸ Esto depende de factores pronósticos que limitan la resectabilidad, como lo son la presencia

de la cirrosis, la hipertensión portal y la reserva funcional hepática, así como también la localización y extensión tumoral.

La recurrencia tumoral ocurre con una incidencia acumulada a 5 años que supera el 50%.^{29,30} Luego del fracaso de terapias moleculares (sorafenib) [STORM], se ha intentado explorar los ICI para reducir el riesgo de recurrencia tumoral. En adyuvancia, el estudio IMbrave-050 demostró una dinámica de

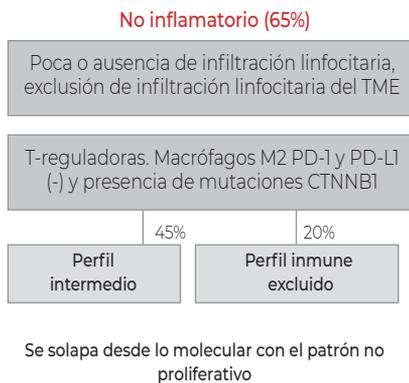
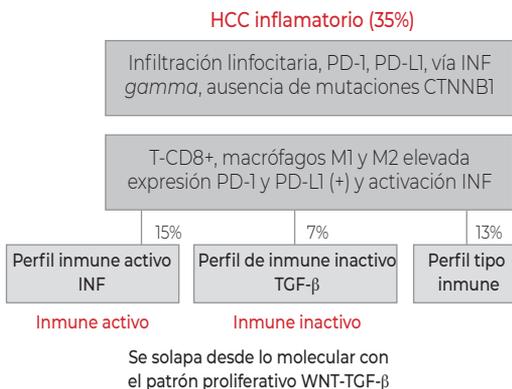
recurrencia tumoral que podría tener beneficio discreto en la reducción de la recurrencia al inicio del periodo posoperatorio, pero no ha logrado tener un beneficio global con una probabilidad instantánea de reducción de recurrencia de 0.90 (IC 95% 0.72-1.12).³¹ Por tanto, la combinación de atezolizumab (anti PD-L1) junto con bevacizumab (anticuerpo que bloquea la unión factor de crecimiento vascular derivado del endotelio o VEGF) no ha sido aprobado su

Figura 2. Clasificación molecular e inmune del HCC



Nault JC, et al. *Hepatology* 2020.
Reboissou S, Nault JC. *J of Hepatology* 2020.

Heinrich S, et al. *J of Hepatology* 2020.
Frienel J, et al. *Clin Cancer Research* 2014.



Sia D, et al. *Gastroenterology* 2017.
Llovet J, et al. *Nature* 2019.

Llovet J, et al. *Nature* 2022.

uso en práctica clínica. Queda por esperar resultados de ensayos clínicos en adyuvancia incluyendo otros anti PD-1 (nivolumab estudio CHECKMATE-9DX o pembrolizumab KEYNOTE-937, durvalumab estudio EMERALD-2), entre otros estudios.

En el escenario de neo adyuvancia se han publicado distintos ensayos clínicos de fase II, en su gran mayoría no controlados, explorando fundamentalmente la seguridad (eventos adversos y suspensión de cirugía o demora de la misma por la ocurrencia de eventos adversos inmunomediados) y la eficacia en términos de necrosis tumoral hallada en la evaluación de la pieza operatoria. Un estudio recientemente publicado ha integrado data de estos ensayos de fase II (estudio NeoHCC).³² La respuesta patológica mayor (definida como una necrosis tumoral superior o igual a 70% de la pieza tumoral resecada) se observó en 32%, y la necrosis completa (necrosis tumoral de 100%) ocurrió en 18% de la cohorte ($n = 111$). No hubo una adecuada correlación entre última imagen pre operatoria y el grado de necrosis histológica ($r = 0.43$), lo cual hace que el control radiológico en este escenario aún tenga que precisarse mejor. Un dato promisorio es que tanto los pacientes con respuesta patológica mayor y completa presentaron una significativa reducción relativa del riesgo de recurrencia del HCC posquirúrgica. Por tanto, pareciera el escenario de neo adyuvancia en HCC prometedora, a confirmarse con ensayos clínicos de fase III.

Inmunoterapia como estrategia de *down-staging* en trasplante hepático

Asimismo, la innovación con el uso de ICI ha sido explorada en el escenario de trasplante hepático.³³⁻⁴⁰ Es de resaltar, que el riesgo de rechazo celular inducido por los ICI puede ser de tal magnitud que, su uso en recurrencia del HCC postrasplante hepático es sumamente riesgoso y controvertido. Por otro lado, ante nuevos resultados de respuestas radiológicas obtenidas con nuevas terapias sistémicas de HCC (figura 1), su uso ha sido explorado en el escenario de reducción tumoral con el fin de incorporar al paciente a criterios de trasplantabilidad (*down-staging*). La evidencia que sustenta esto sigue siendo

de baja calidad metodológica, fundamentalmente a través de estudios observacionales de cohorte retrospectiva.⁴¹ Por tanto, el uso de ICI con intención de *down-staging* debe individualizarse y poner en balance riesgo/beneficio adecuadamente.

Estudios de adyuvancia postrasplante hepático con el fin de reducir el riesgo de recurrencia postrasplante han sido explorados previamente con resultados negativos con otros fármacos. El uso de inhibidores de la vía mTOR no arrojó datos alentadores de eficacia en el ensayo clínico de fase III (estudio SILVER), aún en población de alto riesgo.⁴²

El uso de ICI en el pretrasplante hepático ha sido evaluado en series de casos^{41,43} y cohortes retrospectivas.⁴⁴ En síntesis, pareciera que el riesgo de rechazo celular agudo en el postrasplante es dependiente del tiempo de "lavado" o última dosis del ICI a la fecha del trasplante. Un periodo "seguro" pareciera ser aquel superior a los 45-60 días. Cabe resaltar que la efectividad del *down-staging* con ICI es de 75.6% (IC 95%, 65-84%), pero con un acceso limitado al trasplante hepático finalmente de 36.7% (IC 95%, 28-46%), un delistamiento por progresión tumoral de 50.4% (IC 95%, 41-60%) y una incidencia global de rechazo celular agudo postrasplante de 16.3% (IC 95%, 17-31%).⁴⁴ Por tanto, si bien esta estrategia es promisoriosa, nuevamente debiera ser integrada en una evaluación riesgo/beneficio adecuada, integrando el tiempo en espera que el paciente ha permanecido en lista de espera y acceso al trasplante hepático (oferta de donantes).⁴⁵

Redirigiendo la terapia sistémica: estadio intermedio o BCLC-B

El estadio intermedio o BCLC-B integra un grupo heterogéneo de pacientes. En la última actualización, la estadificación BCLC incorporó un perfil de presentación de la extensión tumoral del HCC dentro del estadio BCLC-B. Dicho patrón no impone una "subclasificación" pero implica que aún teniendo una extensión intrahepática (en ausencia de compromiso vascular tumoral), hay distintos grupos con diferente pronóstico y posible toma de decisiones de tratamientos.⁶

Por un lado, existen pacientes BCLC-B con un patrón infiltrativo difuso intrahepático o con un componente multifocal extenso que los hace no candidatos ideales a terapias locorregionales (incluidas la quimioembolización transarterial o terapia radiante) y, por tanto, la indicación de terapia sistémica es la opción más razonable. Por otro extremo, hay pacientes dentro de criterios BCLC-B que son candidatos a trasplante hepático, aplicando modelos de selección compuestos (extensión tumoral y valores de biomarcadores),⁴⁶⁻⁴⁹ algunos validados en nuestra región.⁵⁰⁻⁵³ En el medio, un grupo de pacientes candidatos a quimioembolización transarterial (TACE) definidos como aquellos con función hepática preservada, adecuado *performance status* (ECOG 0) y lesiones de HCC nodulares bien definidas con una extensión tumoral “razonable” (no infiltrativos, no multifocales bilobares extensos). En estos, la terapia estándar es la TACE,⁵⁴ radicado en estudios clínicos y metaanálisis.⁵⁵

Sin embargo, la combinación de TACE con antiangiogénicos ha sido explorado previamente con resultados opuestos, en su gran mayoría negativos. Ensayos clínicos que exploraron la combinación de sorafenib con TACE *versus* TACE sola (SPACE,⁵⁶ TACE-2⁵⁷) han sido negativos. El estudio TACTICS, por otro lado, ha dado resultados “positivos” pero la definición de progresión y límite de nueva sesión de TACE han sido cuestionados.⁵⁸ La combinación de lenvatinib con TACE (TACTICS-len) también ha dado resultados de eficacia, pero nuevamente la aplicabilidad de la definición de progresión radiológica y reglas de finalización de sesiones de TACE, junto con la elegibilidad de la población enrolada, hacen que estos estudios sean cuestionables en cuanto a su validez interna.

Más recientemente, durante 2024-2025 se han presentado y publicado resultados de los primeros estudios que combinan TACE con ICI (con o sin antiangiogénicos). El ensayo clínico EMERALD-1 de fase III, controlado, abierto que evaluó la eficacia en cuanto a sobrevida libre de progresión radiológica (criterios RECIST 1.1), demostró un beneficio de menor probabilidad instantánea de progresión tumoral o muerte con la combinación de durvalumab (anti-PD-L1) + TACE + bevacizumab con un HR de 0.77

(IC 95%, 0,61-0,98).⁵⁹ Cabe resaltar que dicho estudio enroló pacientes en estadio BCLC-B y BCLC-C (se habilitó la incorporación de pacientes con invasión tumoral vascular subsegmentaria de la vena porta o Vp1-2). La respuesta radiológica objetivable (ORR) fue superior en la rama intervención *versus* TACE sola (44 vs. 30%; $P < 0.0001$). Por otro lado, un estudio similar, el ensayo clínico de fase III LEAP-012 (TACE + lenvatinib + pembrolizumab -anti PD-1), demostró resultados similares con un HR de 0.66 (IC 95%, 0,51-0,84).⁶⁰ No hubo en ambos estudios una modificación del efecto particular en el análisis por subgrupos establecidos, incluidos la etiología de la enfermedad hepática o la extensión tumoral. Cabe resaltar la mayor incidencia de eventos adversos, particularmente inmunomediados con ambas combinaciones, y el desarrollo de ascitis en la rama durvalumab + bevacizumab.

Más recientemente, se ha presentado a inicio del año 2025, otro ensayo clínico de fase II-III (CARES-005) explorando la eficacia de sobrevida libre de progresión con la combinación de camrelizumab (anti-PD1) y rivoceceranib (antiangiogénico). Aún resta por ver el efecto en el beneficio en ganancia en supervivencia global de estos estudios recientemente presentados. Su aprobación regulatoria dependerá de cada país o región, en función del beneficio trasladable de ganancia en sobrevida libre de progresión a supervivencia global. Muchas veces, no trasladable en ensayos clínicos en HCC.^{61,62}

Eligiendo e individualizando la terapia sistémica en hepatocarcinoma avanzado (BCLC-B progresado o BCLC-C)

El tratamiento sistémico del HCC avanzado ha ido cambiando año tras año en los últimos 5 años. Estudios iniciales con inmunoterapia sola, nivolumab vs. sorafenib en primera línea,⁶³ o pembrolizumab vs. placebo en segunda línea,⁶⁴ arrojaron resultados promisorios en cuanto a respuesta radiológica objetivable (cercana a 18%), sin trasladarse en ganancia significativa en sobrevida global. La combinación de ICI con otras terapias o doble ICI ha resultado en combinaciones exitosas. Actualmente, la terapia sistémica de primera línea contempla opciones con atezolizumab (anti-PD-L1) + bevacizumab (anti-VEGF),⁶⁵ y la

doble combinación ICI con durvalumab (anti-PD-L1) + tremelimumab (anti-CTLA4 en única dosis en ciclo 1).⁶⁶ Ambos disponibles y aprobados en Latinoamérica. Otras opciones más recientes incluyen la combinación de camrelizumab (anti-PD1) y rivoceranib (antiangiogénico

oral), aprobado y disponible en Asia,⁶⁷ y la combinación de doble ICI con nivolumab (anti-PD-1) + ipilimumab (anti-CTLA-4 en 4 dosis de inducción en ciclos 1-4). Las tablas 1 y 2 reflejan una descripción sin fin comparativo de población enrolada y desenlaces

Tabla 1. Población de los principales ensayos clínicos de fase III en primera línea de tratamiento sistémico

	Imbrave, fase III abierto		HIMALAYA, fase III abierto		COSMIC-312, fase III abierto		LEAP-002, fase III doble ciego		CARES-310, fase III abierto		CheckMate- 9DW fase III abierto	
	Atezo + Bev	SOR	Durva + Treme	SOR	Atezo + caboz	SOR	Lenva + Pembro	LEN + Placebo	Camre + Rivo	SOR	Nivo + Ipi	SOR/ LEN
n	336	165	393	389	432	217	395	399	272	271	335	333
Edad, mediana	64	66	65	64	64	64	66	66	58	56	65	66
Masculino, %	82	83	83	87	83	86	80	82	83	85	81	83
Asia, %	56	58	40	40	28	29	31	31	83	83	40	44
ECOG 1, %	38	38	38	38	36	34	32	32	56	57	30	27
BCLC B/C, %	17/82	19/81	20/80	17/83	32/68	33/67	22/78	24/76	17/83	19/81	27/73	26/73
AFP ≥ 400 ng/mL, %	38	37	37	35	38	30	30	33	35	37	32	34
HBV, %	49	46	31	31	29	29	49	48	76	73	34	35
HCV, %	21	22	28	27	31	31	24	22	8	11	27	29
No-viral, %	30	32	41	43	39	40	30	33	15	17	37	36
Vp4			Excluidos					Excluidos	*Excluidos		Excluidos	
Vp, %	38	43	26	26	31	28	18	15	15	19	23	28
EH, %	63	56	53	52	69	68	63	61	64.3	66.4	56	52

AFP: Alfa-feto proteína sérica; BCLC: Estadificación clínica de Barcelona; Vp: Invasión vascular tumoral; Vp4: Tronco portal; EH: Metástasis extrahepática de hepatocarcinoma.

Tabla 2. Desenlaces de los principales ensayos clínicos de fase III en primera línea de tratamiento sistémico

	IMbrave-150 fase III, abierto		HIMALAYA fase III, abierto		COSMIC-312 fase III, abierto		LEAP-002 fase III, doble ciego		CARES-310 fase III, abierto		CheckMate-9DW fase III, abierto	
	Atezo + Bev	SOR	Durva + Treme	SOR	Atezo + caboz	SOR	Lenva + Pembro	LEN + Placebo	Camre + Rivo	SOR	Nivo + Ipi	SOR/ LEN
Sobrevida global, mediana, meses	19.2	13.4	16.4	13.8	15.4	15.5	21.2	19.0	22.1	15.2	23.7	20.6
HR (95% CI)	0.66 (0.52-0.85)		0.78 (0.65-0.92)		0.9 (0.69-1.18)		0.84 (0.71-0.99)		0.62 (0.49-0.80)		0.79 (0.65-0.96)**	
SLP, mediana, meses	6.9	4.3	3.8	4.1	6.8	4.2	8.2	8.1	5.6	3.7	9.1	9.2
HR (95% CI)	0.65 (0.53-0.81)		0.9 (0.77-1.05)		0.63 (0.44-0.91)		0.83 (0.71-0.98)		0.52 (0.41-0.65)		0.87 (0.72-1.06)	
ORR, %	30	11	20.1	5.1	11	3.7	26	17.5	25.4	5.9	36.0	13.0
CR, %	8	-	3.1	-	0.2	-	1.5	1.5	1.1	0.4	7.0	2.0
Mediana DOR, meses	18.1	14.9	22.3	18.4	10.6	8.8	16.5	10.4	14.8	9.2	30.4	12.9

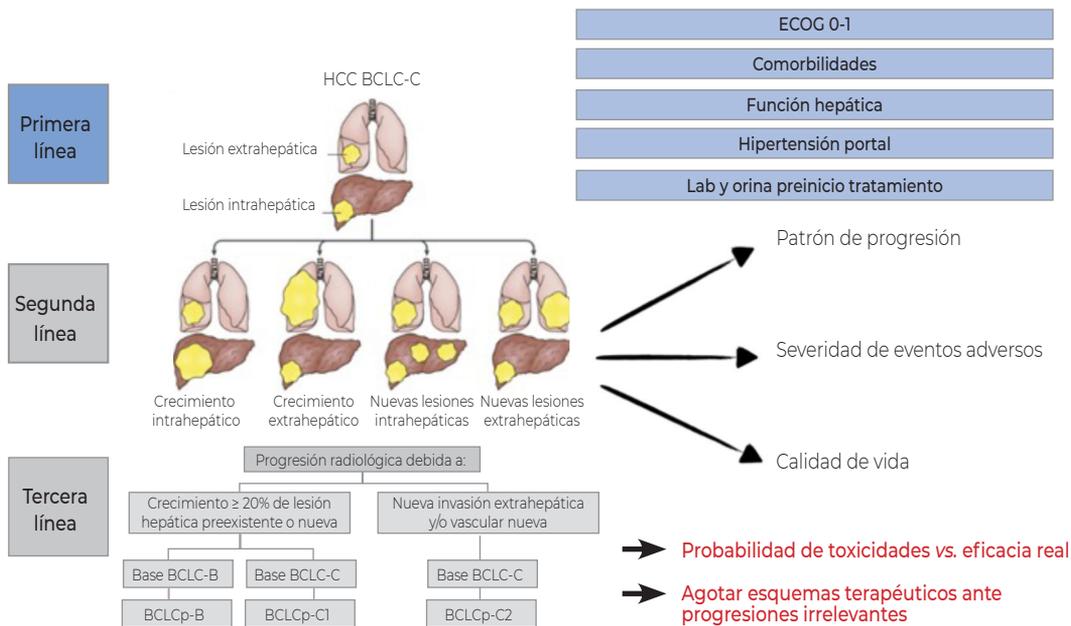
HR: Riesgo instantáneo; SLP: Sobrevida libre de progresión; ORR: Respuesta objetivable radiológica; CR: Respuesta completa radiológica; DOR: Duración de respuesta radiológica.

de los principales ensayos clínicos de fase III en primera línea de tratamiento sistémico. Es importante resaltar que no debe realizarse una comparación a través de ensayos clínicos en cuanto a la mediana de supervivencia. Dicho desenlace está sujeto a la población enrolada (distinto riesgo o pronóstico basal fundamentalmente referido a la inclusión de Vp4 o a la proporción de pacientes con invasión vascular tumoral), al efecto biológico (no captura aquellos supervivientes largos *-outliers*), y la diferencia del efecto en cuanto a medianas de supervivencia denota entrecruzamiento de los IC95% requiriendo para tal efecto un tamaño muestral significativamente mayor. Las medidas de efecto relativas (HR o riesgo instantáneo), también deben contemplarse en este contexto, e interpretarse de acuerdo con la asunción de riesgos proporcionales (modelo de Cox), y de violarse dicha asunción (ej: CHECKMATE 9DW), estimarse mediante otras alternativas al modelo de Cox (ej: supervivencia media restringida, entre otros).⁶⁸⁻⁷²

Es por esto que la elección de uno u otro tratamiento en la vida real debe contemplarse en el marco de los criterios de elegibilidad de estos ensayos clínicos, pero fundamentalmente evaluando factores descritos en la figura 3.

Sin embargo, existe un *gap* entre la elegibilidad aplicada en ensayos clínicos respecto a la situación en la vida real. La proporción de pacientes con cirrosis, con algún grado de compromiso de la función biosintética (ALBI 2-3 o score *Child-Pugh B*), con hipertensión portal clínicamente significativa, u otras comorbilidades,⁷³ o aquellos que han presentado descompensación de la cirrosis y que han logrado recompensarse previo al inicio de la terapia sistémica.⁷⁴ Lamentablemente, como he comentado previamente, no existe disponible en la práctica diaria marcador alguno que nos permita seleccionar pacientes para una u otra línea/opción de tratamiento (con la excepción de ramucirumab y pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL).⁷⁵

Figura 3. Tratamiento sistémico del HCC avanzado



Reig M, et al. *Hepatology* 2013.

Finalmente, el manejo de eventos adversos no debe extrapolarse desde otras poblaciones.¹¹ No es lo mismo un paciente con cirrosis y con hipertensión portal que un paciente sin cirrosis y con cáncer de pulmón, por ejemplo. El uso indebido de corticoides puede generar (por sobrecarga mineralocorticoidea) el desarrollo de ascitis y edemas, así como favorecer infecciones bacterianas (descompensación de la cirrosis). La descompensación de la cirrosis es un evento frecuente de causa de suspensión de terapia sistémica, siendo asociada con un peor pronóstico cuando se la compara con otras causas de suspensión definitiva (ej: progresión tumoral).^{10,76}

Puntos clave para recordar

- La inmunoterapia sola o combinada se ha convertido en el punto base del tratamiento sistémico del hepatocarcinoma en la actualidad.
- Es probable que en los próximos años el tratamiento sistémico evolucione y se modifique con otras opciones o líneas de tratamiento.
- La implementación de estas intervenciones debe realizarse en un contexto multidisciplinario, con un rol clave del hepatólogo en el manejo y adecuación de los eventos adversos en pacientes con cirrosis, particularmente en aquellos con hipertensión portal clínicamente significativa.
- La extrapolación del manejo de eventos adversos desde otras poblaciones es inadecuada y potencialmente riesgosa.

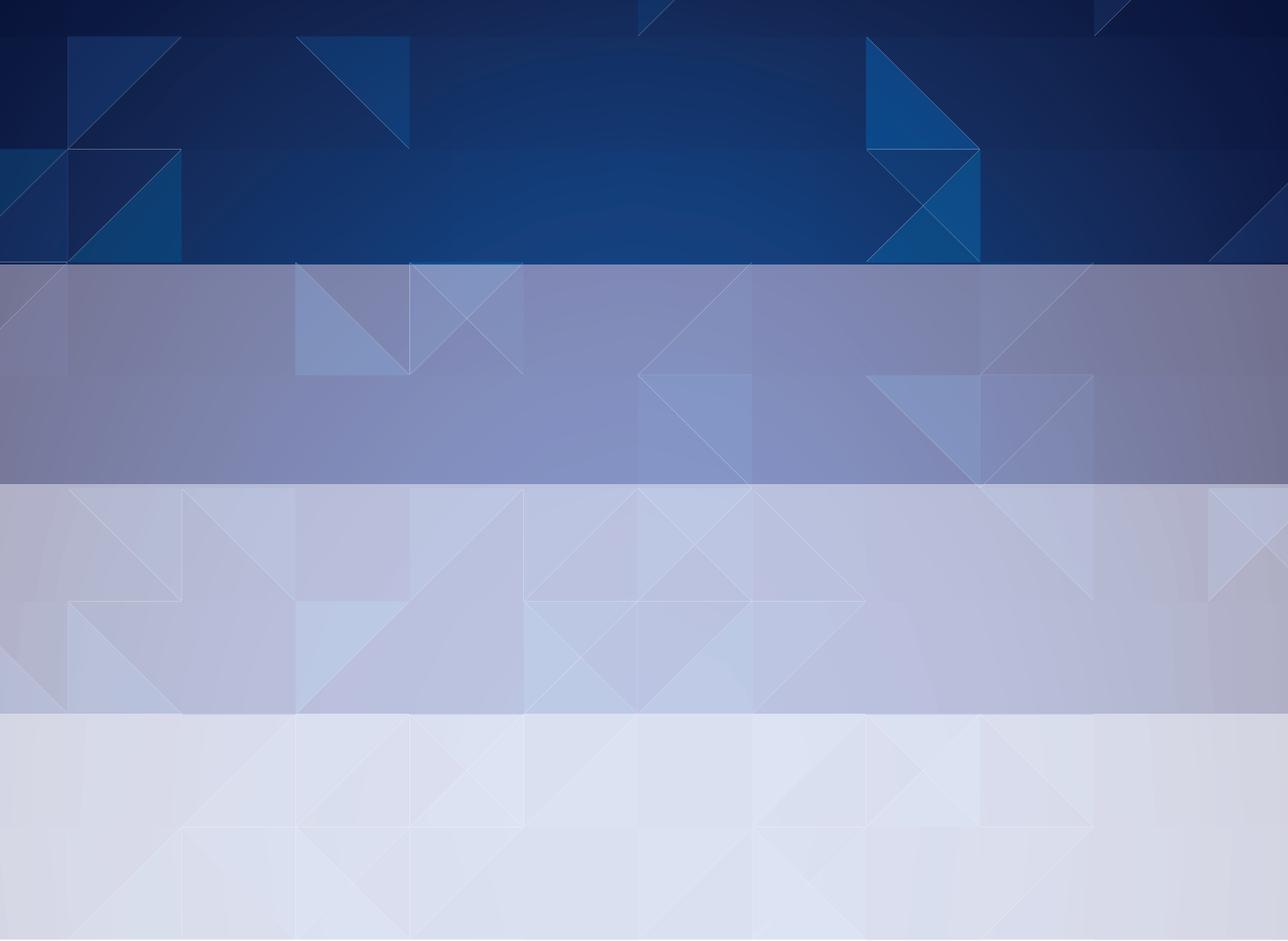
Referencias bibliográficas

1. Piñero F, da Fonseca LG. Trial eligibility in advanced hepatocellular carcinoma: Does it support clinical practice in underrepresented subgroups? *World J Gastroenterol* 2021; 27. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3429>
2. Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 617-630. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0179-x>
3. Piñero F, Mauro E, et al. From evidence to clinical practice: Bridging the gap of new liver cancer therapies in Latin America. *Ann Hepatol* 2024; 29. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101185>
4. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020; 72: 250-261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
5. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic

- stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180-1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>
6. Reig M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76: 681-893. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
7. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54: 2055-2063. <https://doi.org/10.1002/hep.24644>
8. Piñero F, Anders M, Bermudez C, et al. Liver decompensation is a frequent cause of treatment discontinuation and prognostic factor in intermediate-advanced HCC. *Ann Hepatol* 2023; 28. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101110>
9. Talbot T, D'Alessio A, Pinter M, et al. Progression patterns and therapeutic sequencing following immune checkpoint inhibition for hepatocellular carcinoma: An international observational study. *Liver International* 2023; 43: 695-707. <https://doi.org/10.1111/liv.15502>
10. Celsa C, Cabibbo G, et al. Hepatic decompensation is the major driver of mortality in Hepatocellular Carcinoma patients treated with Atezolizumab plus Bevacizumab: the impact of successful antiviral treatment. *Hepatology* 2024. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001026>
11. Sangro B, Chan SL, Meyer T, et al. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 72: 320-341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.021>
12. El Dahan KS, Reczek A, et al. Multidisciplinary care for patients with HCC: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun* 2023; 7. <https://doi.org/10.1097/HJC9.0000000000000143>
13. Rimassa L, Finn RS, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2023; 79: 506-515. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.003>
14. Faivre S, Rimassa L, Finn RS. Molecular therapies for HCC: Looking outside the box. *J Hepatol* 2020; 72: 342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.010>
15. Pfister D, Núñez NG, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021; 592: 450-456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03362-0>
16. Meyer T, Galani S, Lopes A, et al. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: an updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. *J Hepatol* 2023; 79: e71-e73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.015>
17. Zucman-Rossi J, Villanueva A, et al. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1226-1239.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.061>
18. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 151-172. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2>
19. Hoshida Y, Nijman SMB, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385-7392. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1089>
20. Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.006>

21. Haber PK, Castet F, Torres-Martin M, et al. Molecular Markers of Response to Anti-PD1 Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2023; 164: 72-88.e18. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.005>
22. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, et al. Gene Expression in Fixed Tissues and Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1995-2004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804525>
23. Rebouissou S, Nault JC. Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 72: 215-229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.017>
24. Montironi C, Castet F, Haber PK, et al. Inflamed and non-inflamed classes of HCC: a revised immunogenomic classification. *Gut* 2022. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325918>
25. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology* 2017; 153: 812-826. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.007>
26. Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21: 294-311. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00868-0>
27. Piñero F, Marciano S, et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice: A multicenter cohort study from Argentina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 376-383. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001049>
28. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study. *Liver International* 2015; 35: 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
29. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8)
30. Xu XF, Xing H, Han J, et al. Risk Factors, Patterns, and Outcomes of Late Recurrence after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study from China. *JAMA Surg* 2019; 154: 209-217. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4334>
31. Qin S, Chen M, Cheng A-L, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8)
32. D'Alessio A, Stefanini B, Blanter J, et al. Pathological response following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: a cross-trial, patient-level analysis. *Lancet Oncol* 2024. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00457-1)
33. Claassen MPAW, Sneyders D, Rakké YS, et al. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Report on Downstaging, Bridging and Immunotherapy in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplant International* 2023; 36. <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11648>
34. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005; 11: 1505-1514. <https://doi.org/10.1002/lt.20526>
35. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 947-956. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30224-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30224-2)
36. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of Hepatocellular Cancer Before Liver Transplant: Long-Term Outcome Compared to Tumors Within Milan Criteria 2015. <https://doi.org/10.1002/hep.27752/supinfo>
37. Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, et al. Downstaging Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: Results From the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium. *Gastroenterology* 2021; 161: 1502-1512. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.033>
38. Natarajan B, Tabrizian P, Hoteit M, et al. Downstaging hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A multicenter analysis of the "all-comers" protocol in the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium. *American Journal of Transplantation* 2023; 23: 1771-1780. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.07.021>
39. Degroote H, Piñero F, Costentin C, et al. International study on the outcome of locoregional therapy for liver transplant in hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. *JHEP Reports* 2021; 3. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100331>
40. Natarajan B, Tabrizian P, Hoteit M, et al. Downstaging hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A multicenter analysis of the "all-comers" protocol in the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium. *American Journal of Transplantation* 2023; 23: 1771-1780. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.07.021>
41. Schwacha-Eipper B, Minciuna I, Banz V, et al. Immunotherapy as a Downstaging Therapy for Liver Transplantation. *Hepatology* 2020; 72: 1488-1490. <https://doi.org/10.1002/hep.31234>
42. Piñero F, Lai Q, Costentin C, et al. Validation of the R3-AFP model for risk prediction of HCC recurrence after liver transplantation in the SILVER randomized clinical trial. *Liver Transplantation* 2025; 31: 45-57. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000487>
43. Kulkarni AV, Menon B, Sekaran A, et al. Downstaging with Atezolizumab-Bevacizumab: A Case Series. *Journal of Liver Cancer* 2024. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.05.12>
44. Tabrizian P, Holzner M, Ajmera V, et al. Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: the multicenter VITALITY study. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.003>
45. Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, Wang T, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Hepatol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.06.042>
46. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including α -fetoprotein improves the performance of milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
47. Mazzaferro V, Spósito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128-139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
48. Liang J, Li PY, Norman J, et al. Development and validation of a biomarker index for HCC treatment response. *Hepatal Commun* 2024; 8. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000466>

49. Halazun KJ, Rosenblatt RE, Mehta N, et al. Dynamic α -Feto-protein Response and Outcomes after Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg* 2021; 156: 559-567. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0954>
50. Piñero F, Carrihlo FJ, Silva MO. Predictive models for recurrence risk of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Still an unmet need. *Liver International* 2017; 37: 648-650. <https://doi.org/10.1111/liv.13417>
51. Piñero F, Costa P, et al. Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a multicenter Latin American cohort study. 2018: 17. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.8648>
52. Piñero F, Anders M, Boin IF, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of expansion criteria in a multicenter cohort study from a high waitlist mortality region. *Transplant International* 2021; 34. <https://doi.org/10.1111/tri.13767>
53. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver International* 2016; 36. <https://doi.org/10.1111/liv.13159>
54. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: Results from the PRECISION V randomized trial. *American Journal of Roentgenology* 2011; 197. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4379>
55. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047>
56. Lencioni R, Llovet JM, Han C, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64: 1090-1098. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012>
57. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 565-575. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30156-5)
58. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020; 69: 1492-1501. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
59. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multi-regional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02551-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02551-0)
60. Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02575-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02575-3)
61. Llovet JM, Montal R, et al. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. *J Hepatol* 2019; 70: 1262-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.028>
62. Olivier T, Haslam A, Ochoa D, et al. Bedside implications of the use of surrogate endpoints in solid and haematological cancers: implications for our reliance on PFS, DFS, ORR, MRD and more. *BMJ Oncology* 2024; 3. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000364>
63. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 77-90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5)
64. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 193-202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>
65. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76: 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
66. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 2024; 35: 448-457. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005>
67. Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00961-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00961-3)
68. Stensrud MJ, Aalen JM, Aalen OO, et al. Limitations of hazard ratios in clinical trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 1378-1383. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy770>
69. Ananthakrishnan R, Green S, Previtali A, et al. Critical review of oncology clinical trial design under non-proportional hazards. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 162. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103350>
70. Pak K, Uno H, Kim DH, et al. Interpretability of Cancer Clinical Trial Results Using Restricted Mean Survival Time as an Alternative to the Hazard Ratio. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1692-1696. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2797>
71. Trinquant L, Jacot J, et al. Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 1813-1819. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2488>
72. Royston P, Parmar M. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13: 2-15.
73. Li D, Toh HC, Merle P, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from Older Adults Enrolled in the IMbrave150 Randomized Clinical Trial. *Liver Cancer* 2022; 11: 558-571. <https://doi.org/10.1159/000525671>
74. Piñero F, Anders M, Bermudez C, et al. Hepatic Recompensation Before Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma Yields Comparable Survival to Compensated Cirrhosis. *Liver International* 2025; 45. <https://doi.org/10.1111/liv.70092>
75. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
76. Celsa C, Cabibbo G, Fulgenzi CAM, et al. Characteristics and outcomes of immunotherapy-related liver injury in patients with hepatocellular carcinoma versus other advanced solid tumours. *J Hepatol* 2024; 80: 431-442. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.040>



Capítulo 5

Alcohol, otros tóxicos y hepatocarcinoma

5. Alcohol, otros tóxicos y hepatocarcinoma

Dr. José Luis Pérez Hernández
Dr. Ernaldo Jacinto Morales Mairena
Dra. Fátima Higuera de la Tijera

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

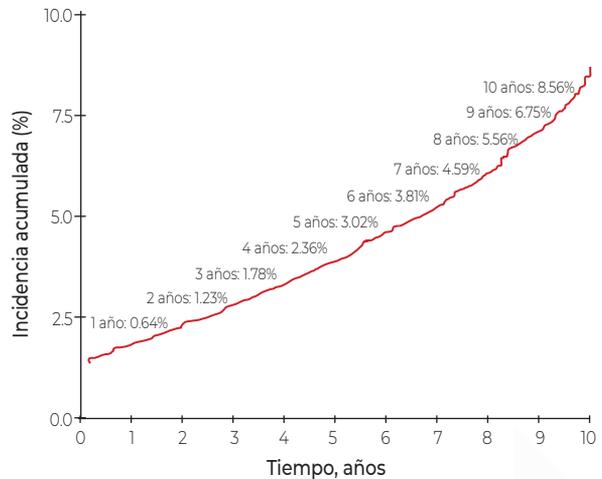
Dra. Norma Alicia Salgado Galicia

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Investigador Invitado Servicio de Gastroenterología y Hepatología,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Abstract gráfico

Alcohol, otros tóxicos y hepatocarcinoma

El alcohol se considera carcinógeno tipo I



La incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis hepática inducida por el alcohol han revelado que la tasa es de 1.9-2.6%

Introducción

El alcohol está clasificado como un carcinógeno del grupo I por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, debido a que induce carcinoma hepatocelular al igual que otros cánceres en humanos. A nivel mundial, el cáncer de hígado es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en los hombres y la sexta causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres. El cáncer

de hígado es más común en los países de ingresos bajos y medianos que en los países desarrollados.¹ La incidencia de cáncer de hígado está aumentando aproximadamente 3-4% por año,² por lo que es un importante problema de salud pública. El carcinoma hepatocelular (CHC), que representa alrededor de 70-90% de los casos, es el tipo más común de cáncer primario de hígado. El consumo de alcohol es una de las causas frecuentes de CHC en los países

desarrollados, pero también en los países en vías de desarrollo.³ La relación entre el abuso de alcohol y todas las etiologías de CHC varía según el país y la zona. Se ha notificado que el abuso de alcohol es responsable de aproximadamente 15-30% de los CHC.⁴

Los riesgos de la cirrosis hepática y el CHC

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 280 millones de personas, o 4.1% de la población de > 15 años, cumplen con la definición de "trastorno por consumo de alcohol" (dependencia del alcohol y el uso nocivo del alcohol). En el mundo la prevalencia es casi la misma que la prevalencia de la hepatitis B, y es cuatro veces mayor que la prevalencia de la hepatitis C.⁵ Debido a la gran población de pacientes, los exámenes de detección del CHC, como la ecografía o la medición de los niveles séricos de marcadores tumorales para todos estos pacientes, generarían enormes costos médicos, por lo que es necesario seleccionar a las personas con un alto riesgo de CHC. En este sentido, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda que los pacientes con cirrosis de clasificación *Child A/B* se sometan a una vigilancia del CHC mediante ecografía con o sin medición de alfafetoproteína, cada 6 meses, y no recomienda la modificación de la estrategia de vigilancia en función de la etiología de la enfermedad hepática, cuya estrategia es casi la misma que la recomendada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.⁵ Las guías de la AASLD para el tratamiento del CHC sugirieron que la vigilancia del CHC es rentable si la incidencia anual de CHC es de 1.5% en pacientes con cirrosis.⁶ Al igual que la hepatitis C y la hepatitis B, la presencia de cirrosis hepática alcohólica se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC. Se ha informado que aproximadamente 10-20% de los bebedores empedernidos desarrollan cirrosis. Varios estudios previos que han evaluado la incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis hepática inducida por el alcohol, han revelado que la tasa es de 1.9-2.6%, por tanto, podría ser apropiado realizar una vigilancia del CHC para los pacientes con cirrosis

hepática alcohólica.⁷ Sin embargo, incluso cuando se realizó una vigilancia basada en directrices, casi 20-30% de los CHC en pacientes con cirrosis se diagnosticaron en una etapa no temprana.⁸

Patogenia y genética de la carcinogénesis hepática inducida por el alcohol

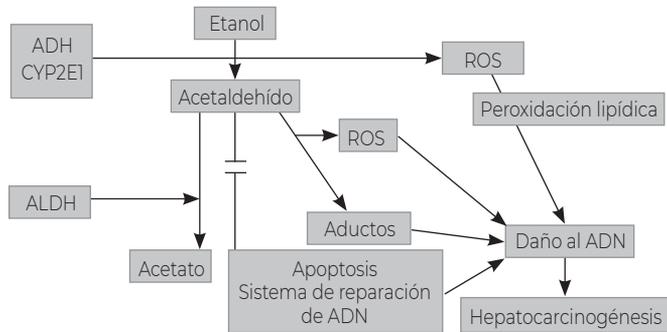
La ingesta crónica de alcohol altera la arquitectura y compromete la capacidad funcional del hígado al desencadenar esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis.⁹ Estos eventos patológicos se mantienen posteriormente y participan en el proceso carcinogénico. Una serie de factores fisiopatológicos son específicos de la carcinogénesis hepática mediada por alcohol, entre ellos: **1)** La formación de acetaldehído y sus efectos perjudiciales directos sobre las proteínas y el ADN; **2)** Una producción elevada de citocromo P450, familia 2, subfamilia E, miembro 1 (CYP2E1) y/o especies reactivas de oxígeno (ROS) inducidas por hierro, agravada aún más por el deterioro de las defensas antioxidantes y los mecanismos de reparación del ADN; **3)** Cambios en el sistema inmunológico y la inducción de inflamación crónica, y **4)** Interferencia con la transferencia de grupos metilo y alteraciones en la expresión génica (figura 1).

Una serie de factores fisiopatológicos están relacionados con la hepatocarcinogénesis inducida por etanol, incluida la formación de acetaldehído y aductos de ADN que afectan a las proteínas y al ADN, una producción elevada de citocromo P450 2E1 y ROS. ADH: alcohol deshidrogenasa; CYP2E1, citocromo P450 familia 2, subfamilia E, miembro 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; ALDH: aldehído deshidrogenasa. Estas vías pueden verse afectadas aún más por la heterogeneidad genética relacionada con el huésped que podría explicar en parte la diferencia en la susceptibilidad interindividual al desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica.³

Hepatotoxicidad del etanol y promoción tumoral

El etanol se oxida en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) en el citosol.¹⁰ Luego, el acetaldehído ingresa a las mitocondrias, donde es oxidado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial (ALDH). El acetaldehído es

Figura 1. Factores fisiopatológicos de la carcinogénesis hepática mediada por alcohol



un compuesto altamente reactivo y directamente mutagénico que forma varias proteínas y aductos de ADN que promueven la falla en la reparación del ADN, la peroxidación lipídica y el daño mitocondrial y, en última instancia, favorecen la carcinogénesis. Otra vía importante del metabolismo del etanol incluye su oxidación en microsomas por la enzima CYP2E1, un paso que requiere nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en lugar de nicotinamida adenina dinucleótido, como para la ADH. Paralelamente, las ROS se forman a través del metabolismo del alcohol por CYP2E1 y la reoxidación del NADH en las mitocondrias.¹¹

Los polimorfismos genéticos en las enzimas metabolizadoras del alcohol que modulan las cantidades resultantes de acetaldehído cancerígeno se han explorado en gran medida como posibles marcadores hereditarios de cánceres inducidos por el alcohol, incluidos los del hígado.¹² En particular, los pacientes con ALD que son homocigotos para el alelo ADH1C*1 (que se cree que confiere una mayor actividad enzimática) parecen ser más vulnerables a la aparición de CHC.¹³ De manera similar, se ha encontrado que el alelo confiriendo ALDH2*2 débilmente activo está asociado con el cáncer de hígado en bebedores excesivos.¹⁴

Estrés oxidativo inducido por el alcohol y metabolismo del hierro

Un mecanismo fundamental implicado en la hepatocarcinogénesis relacionada con el alcohol es el estrés

oxidativo, que es secundario a las especies reactivas de oxígeno (ROS) derivadas del metabolismo del alcohol, la inflamación y el aumento del almacenamiento de hierro. De hecho, las ROS promueven el daño a las macromoléculas celulares y participan en la progresión de la carcinogénesis hepática a través de la formación de peróxidos lipídicos como el 4-hidroxi-nonenal.¹⁵ Una acumulación de ROS causa alteraciones estructurales y funcionales en el ADN y afecta las funciones de los genes, como la replicación y la transcripción, además de que desempeña un papel importante en el inicio y la promoción del cáncer.¹⁶ La acumulación de ROS también induce la producción de varias citocinas, la activación de las células inmunitarias y la regulación positiva de la angiogénesis y el proceso metastásico.¹⁷

Las ROS incluyen hidroxietilo, anión superóxido, radicales hidroxilos y numerosos radicales libres que se acumulan tras las acciones sucesivas de las enzimas pro- y antioxidantes, mientras que las defensas antioxidantes se ven afectadas por el consumo de etanol, se ha demostrado que las variantes genéticas que afectan a las enzimas que regulan la producción y desintoxicación de las ROS modulan el resultado de la ALD. En particular, la mieloperoxidasa (MPO), que cataliza la reacción entre H₂O₂ y Cl⁻ para formar el ácido hipocloroso altamente reactivo (HOCl) y el anión 37, se ve afectada por un intercambio de bases G a A en la posición -463 que involucra a su promotor. Además, la enzima superóxido dismutasa de manganeso (SOD) 2 genera H₂O₂ dentro de

las mitocondrias, lo que conduce a la formación de HOCl altamente reactivo.¹⁸ Un dimorfismo genético sustituye a la alanina (Ala) o a la valina en la secuencia de diana mitocondrial de SOD2 y da lugar a una mayor actividad mitocondrial para la variante Ala-SOD2. En grandes cohortes prospectivas de pacientes con cirrosis alcohólica, se demostró que la portación de 2 alelos G-MPO y/o la posesión de al menos un alelo Ala-SOD2 solo eran factores de riesgo independientes para la aparición de CHC. Estas variantes también se asociaron con una sobrecarga de hierro en el hígado, posiblemente a través de una mayor producción de peróxido de hidrógeno mitocondrial, una condición que también se ha informado que se asocia con un riesgo de CHC en estos pacientes, junto con las mutaciones habituales del gen HFE.¹⁹

Activación de los sistemas de inmunidad innata, citocinas y quimiocinas

El alcohol interactúa con el sistema inmunitario y afecta a la vigilancia inmunitaria del tumor, ambos mecanismos que pueden relacionarse con el desarrollo y la progresión del tumor. La respuesta inmune innata tiene como objetivo identificar clones cancerosos con el fin de inactivar las células transformantes. Esta respuesta es promovida por mediadores inflamatorios (quimiocinas y citocinas), que son producidos por diversas células inmunitarias.¹⁶ El consumo de alcohol aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación de lipopolisacáridos (LPS) derivados de bacterias del intestino al hígado, en las células de *Kupffer*, el LPS interactúa con el receptor tipo Toll (TLR) 4, lo que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α .¹⁸ Estas moléculas son las principales vías implicadas en la hepatocarcinogénesis.²⁰ Aunque los mecanismos precisos por los cuales las citocinas proinflamatorias promueven el desarrollo del cáncer de hígado no se comprenden completamente, sus señales regulan la expresión génica a través del transductor de señales y activador de los factores de transcripción de la transcripción 3 (STAT3) y del factor nuclear κ B (NF- κ B). El NF- κ B, uno de los principales reguladores

transcripcionales de la respuesta inflamatoria, se activa durante la ALD y aumenta la producción de varios mediadores proinflamatorios, entre los que se encuentran el TNF- α , la IL-1, la IL-6, el EGF y los TLRs, estos últimos promueven la acumulación de ROS y activan el STAT3, participando así en el desarrollo del cáncer.²¹ En pacientes con ALD, el alelo altamente productivo de la citocina IL-6 -174G se asocia con el CHC, y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) promueve el crecimiento y la invasión del cáncer, y está sujeto a un polimorfismo funcional que implica un intercambio de A a G en la región 50 no traducida del gen EGF.¹⁸ El alelo G, que resulta en niveles de transcripción más altos, se ha asociado con la presencia de CHC en poblaciones caucásicas afectadas por enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o el virus de la hepatitis C (VHC), hallazgo que fue confirmado por un metaanálisis reciente.²²

Modulación del metabolismo lipídico

El abuso de alcohol se caracteriza por una acumulación de grasa (principalmente triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol) en los hepatocitos. Inicialmente revelados por estudios de asociación de todo el genoma, algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) podrían asociarse con la hepatocarcinogénesis. Un SNP (rs738409 C > G para I148M) en la secuencia de proteínas del dominio fosfolipasa similar a la adiponutrina/patatina que contiene la proteína 3 (PNPLA3), se ha convertido rápidamente en un factor genético bien establecido asociado con la esteatosis y la fibrosis en pacientes con adeno-leucodistrofia.¹² Esta variación genética se considera una mutación de pérdida de función que promueve la acumulación intracelular de triglicéridos y la lipotoxicidad en los hepatocitos. El alelo rs738409 (G) ha sido destacado como un importante impulsor genético del desarrollo del cáncer de hígado en pacientes con cirrosis alcohólica por numerosos grupos de investigación europeos en el contexto de estudios prospectivos y de casos y controles a gran escala, así como en metaanálisis posteriores. También se han propuesto otros polimorfismos que afectan a genes implicados en el metabolismo de los lípidos.¹⁶

Eje intestino-hígado y hepatocarcinogénesis

En los últimos años han surgido evidencias consolidadas que indican que el alcohol no sólo altera la composición cuantitativa y cualitativa del microbioma, sino que también induce alteraciones de la barrera epitelial intestinal con la consiguiente liberación de bacterias y productos bacterianos que alimentan la respuesta inflamatoria en el hígado. Se ha demostrado que, tras la exposición al alcohol, los LPS y otros productos bacterianos se liberan a la circulación y pueden unirse a los miembros de la familia TLRs en la membrana celular de los macrófagos hepáticos residentes (células de *Kupffer*), desencadenando así la producción de mediadores proinflamatorios en estas células.²³ El trasplante de microbiota fecal y la manipulación de la microbiota fecal mediante el uso de prebióticos podrían representar una valiosa terapia contra la lesión hepática alcohólica y la esteatosis.^{24,25} Un trabajo reciente ha identificado la comunicación entre el intestino y el hígado y el microbioma como componentes importantes involucrados en el desarrollo de la adrenoleucodistrofia.^{26,27}

Factores de riesgo clínicos

La edad es uno de los factores de riesgo más importante para muchas neoplasias malignas, incluido el CHC, en pacientes con adrenoleucodistrofia. El consumo de alcohol se ha asociado con un mayor riesgo de varias neoplasias malignas; este riesgo comienza a dosis tan bajas como 10 g/l unidad/día.²⁸ Es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CHC, con un riesgo relativo de 2.07 para los bebedores empedernidos en comparación con los no bebedores; el riesgo relativo también aumenta ligeramente en los bebedores ocasionales, mientras que en el contexto del hígado no fibrótico FO/FI, el consumo excesivo de alcohol ya no se asocia con un riesgo de CHC después del ajuste por los hábitos de tabaquismo y el síndrome metabólico.²⁹

Puede haber una diferencia de género en el volumen de ingesta de alcohol que aumenta el riesgo de daño hepático inducido por el alcohol y el desarrollo de CHC. Se ha reportado que el riesgo de desarrollar cirrosis se vuelve sustancial con el consumo de 60-80 g/día de alcohol durante 10 años en hombres

y 20 g/día durante 10 años en mujeres.^{14,23} Además, las mujeres mostraron una progresión más rápida (20 años) a la cirrosis que los hombres (35 años).³⁰ Entre las personas que consumen más de 80 g/día de alcohol, se ha demostrado que el riesgo de desarrollo de CHC en las mujeres es casi cinco veces mayor que en los hombres.³⁰ Sin embargo, la prevalencia general del CHC en las mujeres es pequeña en comparación con la de los hombres. Se han sugerido varios mecanismos que subyacen a la mayor sensibilidad de las mujeres al alcohol. Después de la administración oral de alcohol, las mujeres muestran menos metabolismo de primer paso del alcohol, que se define como la diferencia en la cantidad de etanol administrado por vía oral y las cantidades en la sangre sistémica, debido a su menor actividad gástrica de ADH, lo que resulta en una mayor concentración sérica de alcohol.³¹ Por tanto, incluso cuando se consume la misma cantidad de etanol, el hígado femenino puede estar expuesto a más etanol. Además, el estrógeno, una hormona sexual femenina, puede desempeñar un papel importante en la lesión hepática inducida por el alcohol. Se ha demostrado que el estrógeno aumenta la sensibilidad de las células de *Kupffer* al LPS, lo que resulta en una lesión hepática más grave, y muchos estudios previos han informado que se observaron respuestas inflamatorias más severas en el hígado y el tejido graso, que se asociaron con la señalización de TLR4, en mujeres.⁵

En pacientes con ALD, se ha demostrado que la coexistencia del virus de hepatitis crónicas acelera el curso de la enfermedad. En pacientes con una ingesta elevada de alcohol (> 60 g/día a 125 g/día), se ha demostrado que la coexistencia del VHC aumenta el riesgo de cirrosis hepática asociada al alcohol. Además, también se ha demostrado que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar CHC. Los pacientes con el virus de la hepatitis B (VHB) coexistente tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrosis y CHC. Además, la infección autorresuelta por el VHB puede ser un factor de riesgo para desarrollar CHC en pacientes con cirrosis alcohólica.⁵

El alcohol tiene sinergia con otros factores de riesgo de CHC, como la diabetes *mellitus* y la hepatitis

viral. En los pacientes que consumían alcohol en exceso, definido como más de 80 g/día, los riesgos de CHC aumentaron de 2.4-9.9 en pacientes con diabetes, y de 19.1-53.9 en sujetos con infección por VHC.^{32,33} La obesidad también tiene un efecto sinérgico.³⁴ Por el contrario, el abandono del alcohol se asocia con un riesgo de CHC que disminuye entre 6-7% por año, pero los efectos perjudiciales del alcohol pueden permanecer durante décadas, siendo necesario un periodo de lavado de 23 años para lograr la misma incidencia de CHC observada en pacientes abstinentes. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela, ya que este análisis sólo incluyó cuatro estudios.³⁵

Otros tóxicos

Aflatoxina B₁

Estas AF son carcinógenos hepáticos humanos, toxigénicos, carcinógenos, mutagénicos y teratogénicos, que causan graves problemas de salud en humanos y animales. Son metabolitos secundarios letales producidos por *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* y *A. nomius*. El metabolito más tóxico y activo es la AFB₁.

Las AF dañan principalmente el hígado, pero también pueden afectar otros tejidos y órganos como los pulmones y los riñones, en menor medida.³⁶ El hongo aflatoxigénico prospera en entornos con altas temperaturas y niveles de humedad. En varias encuestas realizadas en todo el mundo, se ha informado de la exposición a AF en aceites vegetales.

El crecimiento de moho se fomenta sustancialmente por condiciones de almacenamiento inadecuadas y otros factores ecofisiológicos, que son especialmente frecuentes en los trópicos y subtropicales (donde prevalecen altas temperaturas y humedad). Sin embargo, se encontraron AF en altas concentraciones en el alimento para animales, así como en muestras de alimentos (productos de cereales).^{37,38} La AFB₁ tiene un impacto sustancial en la capacidad del hígado para metabolizar lípidos, carbohidratos y proteínas. La toxina inhibe la ARN polimerasa y la consiguiente síntesis de proteínas a una mayor velocidad en patos que en ratas, lo que probablemente se deba a que los patos metabolizan la AFB₁ más rápidamente

en el hígado, y el mecanismo para ello se ha descrito en otros estudios.³⁹ Banu y Muthumary encontraron contaminación por AFB₁ en 10 (43.4%) de 23 muestras de aceite de girasol de la India, y las muestras completamente refinadas tenían niveles por debajo del LOD.⁴⁰

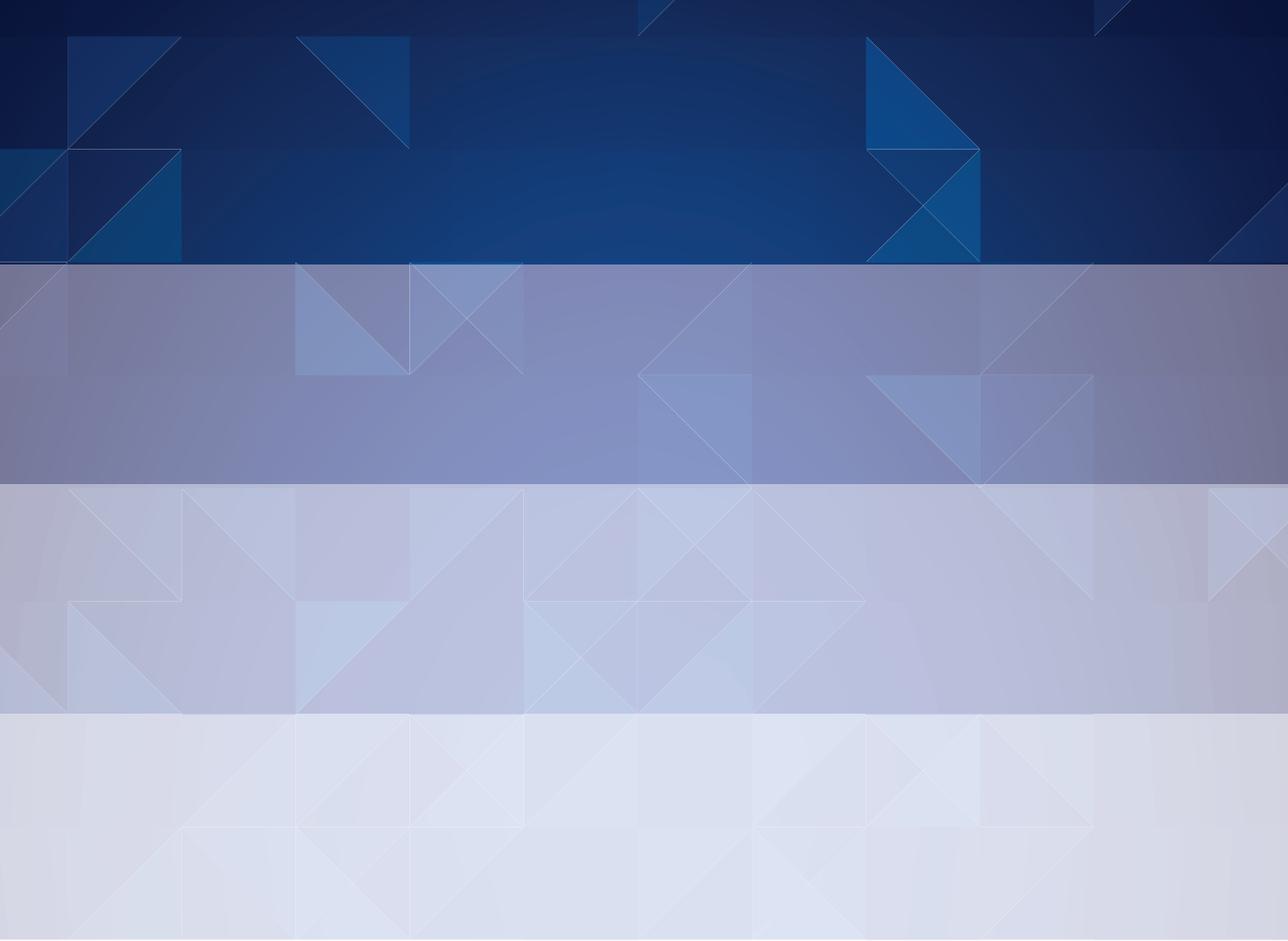
Conclusiones

Varios factores clínicos aumentan el riesgo de CHC inducido por el alcohol y otros tóxicos. El consumo excesivo de alcohol, la coexistencia de diabetes e infección por el virus de la hepatitis y el género femenino son factores establecidos. En cuanto a los mecanismos de la hepatocarcinogénesis, cada vez hay más pruebas que sugieren que hay muchos factores implicados. Se ha demostrado que los metabolitos y aductos del alcohol inducen estrés oxidativo, mutagénesis directa, la metilación aberrante del ADN o las proteínas de los hepatocitos; asimismo, el sistema inmunitario podría estar implicado en el desarrollo y la progresión del CHC. Las aflatoxinas juegan también un papel muy importante en el desarrollo de hepatocarcinoma.

Referencias bibliográficas

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108. Doi: 10.3322/caac.21262
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30. Doi: 10.3322/caac.21387
3. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15943-15954. Doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15943
4. Hlady RA, Tiedemann RL, Puszyk W, et al. Epigenetic signatures of alcohol abuse and hepatitis infection during human hepatocarcinogenesis. *Oncotarget* 2014; 5: 9425-9443. Doi: 10.18632/oncotarget.2444
5. Matsushita H, Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol* 2019; 6: e000260. Doi: 10.1136/bmj-gast-2018-000260
6. Roberts LR, Sirilin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 401-421. Doi: 10.1002/hep.29487
7. Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1104-1110. Doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.028
8. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987-1997. Doi: 10.1002/hep.24545

9. Salaspuro M. Acetaldehyde: a cumulative carcinogen in humans. *Addiction* 2009; 104: 551-553. Doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02546.x
10. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health* 2007; 30: 38-47.
11. Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 912-925. Doi: 10.1080/00365520902912563
12. Nahon P, Sutton A, Rufat P, et al. Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms modulate the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1484-1493. Doi: 10.1002/hep.23187
13. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 217-232. Doi: 10.1055/s-2004-832936
14. Brandon-Warner E, Walling TL, Schrum LW, et al. Chronic ethanol feeding accelerates hepatocellular carcinoma progression in a sex-dependent manner in a mouse model of hepatocarcinogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 641-653. Doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01660.x
15. Sarsour EH, Kumar MG, Chaudhuri L, et al. Redox control of the cell cycle in health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2985-3011. Doi: 10.1089/ars.2009.2513
16. Goldar S, Khaniani MS, Derakhshan SM, et al. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2129-2144. Doi: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2129
17. Hagymási K, Blázovics A, Lengyel G, et al. Oxidative damage in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 49-53. Doi: 10.1097/00042737-200101000-00009
18. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 284-293. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.008
19. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 18. Doi: 10.1186/1756-9966-29-18
20. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208. Doi: 10.1016/j.cell.2009.12.052
21. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 2012; 143: 550-563. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.009
22. Zhong JH, You XM, et al. Epidermal growth factor gene polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e32159. Doi: 10.1371/journal.pone.0032159
23. Mandrekar P, Szabo G. Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *J Hepatol* 2009; 50: 1258-1266. Doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.007
24. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.008
25. Shashtry SM. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 294-301. Doi: 10.3350/cmh.2020.0057
26. Ramadori P, Cubero FJ, Liedtke C, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: adding fuel to the flame. *Cancers (Basel)* 2017; 9: 130. Doi: 10.3390/cancers9100130
27. Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24: 100-107. Doi: 10.3350/cmh.2017.0067
28. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1314-1321. Doi: 10.1038/ajg.2013.160
29. Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 699-716. Doi: 10.1016/j.cld.2012.08.004
30. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323-331. Doi: 10.1093/aje/k155.4.323
31. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 502-507
32. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-1213. Doi: 10.1053/jhep.2002.36780
33. Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1938-1946. Doi: 10.1002/cncr.24982
34. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 839-850. Doi: 10.1016/j.cld.2012.08.011
35. Heckley CA, Jarl J, Asamoah BO, et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011; 11: 446. Doi: 10.1186/1471-2407-11-446
36. Iqbal M, Abbas M, Adil M, et al. Aflatoxins biosynthesis, toxicity and intervention strategies: A review. *Chem Int* 2019; 5: 168-191. Doi: 10.2139/ssrn.3407341
37. Hassan SM, Sultana B, Iqbal M, et al. Anti-aflatoxigenic activity of Punica granatum and Ziziphus jujuba leaves against *Aspergillus parasiticus* inoculated poultry feed: Effect of storage conditions. *Biocatal Agric Biotechnol* 2017; 10: 104-112. Doi: 10.1016/j.cbab.2017.02.003
38. Hassan SM, Sultana B, Iqbal M, et al. Biological approach to aflatoxin control in stored poultry feed. *Acta Vet Brno* 2017; 86: 19-28. Doi: 10.2754/avb201786010019
39. Dhanasekaran D, Shanmugapriya S, Thajuddin N, et al. Aflatoxins and aflatoxicosis in human and animals. *Aflatoxins-Biochem Mol Biol* 2011; 10: 221-254.
40. Narasimhan B, Muthumary J. Aflatoxin B1 contamination in sunflower oil collected from sunflower oil refinery situated in Karnataka. *Health* 2010; 2: 973.



Capítulo 6

**Criterios diagnósticos de carcinoma hepatocelular:
¿Es obligatorio biopsiar?**

6. Criterios diagnósticos de carcinoma hepatocelular: ¿Es obligatorio biopsiar?

Dr. Edgar Santino García Jiménez

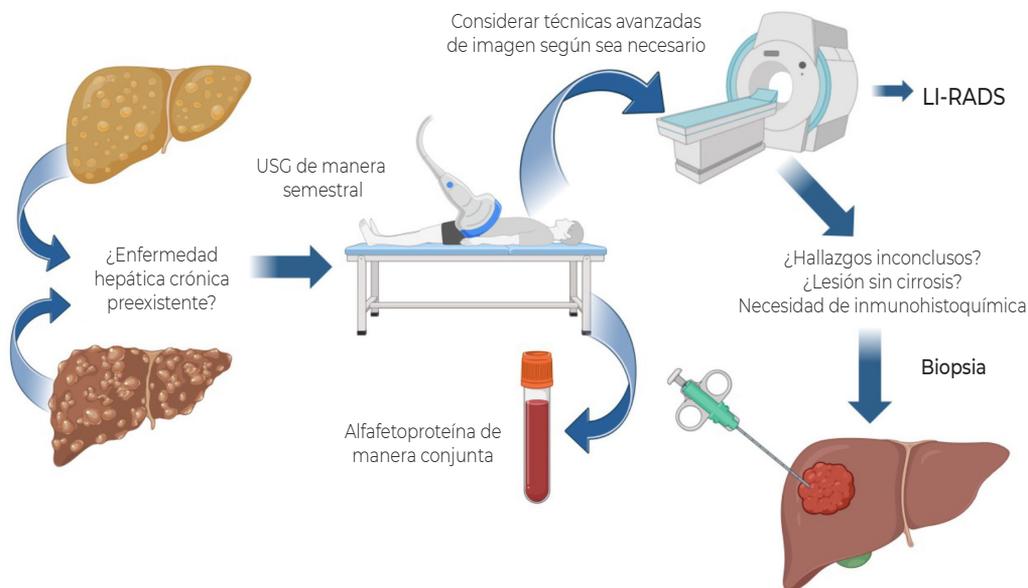
Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Dr. José Antonio Velarde Chávez

Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco

Abstract gráfico

Criterios diagnósticos de carcinoma hepatocelular: ¿Es obligatorio biopsiar?



Elaborado con: BioRender.

¿En quién se debe buscar?

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una complicación de la enfermedad hepática crónica. De acuerdo con el II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatoceular, el CHC ocupa el noveno lugar en incidencia de neoplasias malignas, representando la tercera causa de muerte por cáncer de forma general.¹ Los factores de riesgo en nuestro país son cirrosis por consumo

de alcohol, infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) y enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD).¹ A nivel global, el CHC es el séptimo cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer, con una incidencia creciente en Occidente y decreciente en Oriente en los últimos años.²

La tabla 1 plasma los factores de riesgo que se deben tomar en cuenta.²

Tabla 1. Factores de riesgo para carcinoma hepatocelular

Factor de riesgo	Consideraciones especiales
VHB	<p>Riesgo en vida: 10-25%</p> <p>Factores demográficos: Género masculino, edad avanzada, ascendencia africana o asiática, historia familiar de CHC</p> <p>Factores del virus: Niveles de replicación, genotipo, duración de la enfermedad, coinfección con VHC o VIH</p> <p>Factores ambientales: Exposición a aflatoxinas, alcohol, tabaco, obesidad, diabetes <i>mellitus</i></p>
VHC	<p>Riesgo 10-20 veces mayor que en no infectados</p> <p>90% en etapa de cirrosis</p> <p>Riesgo disminuye 50-80% al alcanzar RVS</p> <p>Factores asociados: Género masculino, hispanos, genotipo 3, duración de la infección, coinfección con VHB o VIH, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, tabaco, alcohol</p>
Alcohol	<p>Incremento del riesgo en 16%</p> <p>El exceso es el principal riesgo (> 3 bebidas/día); sin embargo, el consumo de menores cantidades con o sin otros factores asociados, puede representar cierto riesgo</p>
MASLD	<p>El síndrome metabólico tiene un incremento del riesgo de hasta 81%; el tratamiento de sus componentes lo disminuye</p> <p>70-80% de los casos ocurren en etapa de cirrosis</p> <p>Factores demográficos: Edad, etnia</p> <p>Factores genéticos: PNPLA3</p>
Factores ambientales	<p>Aflatoxina B1: Incremento 6 veces el riesgo</p> <p>Tabaquismo: 70% de riesgo en activo, 40% en hábito suspendido</p> <p>Consumo de café: Disminuye el riesgo en 35%</p> <p>Consumo alto de hierro: Aumenta el riesgo</p>

VHB: Virus de hepatitis B; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; RVS: Respuesta virológica sostenida.

El grado de sospecha, aunque no forma parte de los criterios diagnósticos, es importante para el cribado y abordaje de este tipo de neoplasia. Como premisa, existe enfermedad hepática crónica previa al desarrollo de CHC, habitualmente en etapa de fibrosis avanzada; sin embargo, existen factores asociados (del individuo, de la etiología de la enfermedad hepática, ambientales, etcétera) y comorbilidades que pueden participar como adyuvantes hacia el desarrollo de CHC. Por ello, en todo paciente con una enfermedad hepática crónica, se debe buscar CHC de forma activa, idealmente de forma preventiva. Con la misma importancia, se debe buscar la erradicación de la etiología, cuando sea posible, así como el control de las comorbilidades y los factores asociados.

Imagenología

En la actualidad, es imprescindible contar con estudios de imagen que establezcan el paso inicial (solos o en conjunto con otros paraclínicos) hacia el diagnóstico de CHC. Existen diferentes técnicas de imagenología que se pueden utilizar. Es importante mencionar que, en el seguimiento de cualquier enfermedad hepática crónica, existen estrategias que representan el estándar de cuidado. Existen diferentes contextos clínicos en los que los estudios de imagen apoyan para el diagnóstico de CHC, por lo que los hallazgos pueden ser encontrados de forma activa en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática crónica, ya sea de rutina o dentro del abordaje de descompensaciones o incluso como incidentalomas.

- **Cribado.** Estrategia que ha demostrado capacidad de detección temprana, recepción de tratamiento curativo y reducción de la mortalidad por esta neoplasia.³ Las recomendaciones vigentes, en este contexto, señalan que la vigilancia debe realizarse por lo menos cada 6 meses mediante la realización de ultrasonido abdominal.^{1,4-6} Dicho estudio es no invasivo, de menor costo que otros métodos imagenológicos y es accesible. Puede ser acompañado de la determinación de alfa-fetoproteína en suero (AFP). De acuerdo con las dificultades técnicas que la realización de un ultrasonido pueda suscitar, existen otros estudios de imagen (tomografía o resonancia magnética) que pueden ser de primera elección en el cribado de pacientes en quienes se prevea obtener un ultrasonido inadecuado, tales como personas con obesidad, gas intestinal abundante o deformidades de la pared torácica. La sensibilidad del ultrasonido durante escrutinio de rutina es de 60-80%, por tanto, la detección de lesiones ocupativas del espacio hepático por ultrasonido en esta etapa o contexto no es diagnóstica de CHC.¹
- **Imagenología avanzada.** Una vez que, en un paciente con factores de riesgo, a través de un estudio

de imagen, se ha detectado un hallazgo sospechoso de HCC (≥ 1 cm), la estrategia a seguir es realizar un estudio de imagen avanzado que permita caracterizar el comportamiento de la lesión en diversas fases, tras la administración de medio de contraste intravenoso. En este contexto clínico, ya es posible establecer un diagnóstico de CHC con la imagen obtenida y su comportamiento. Los estudios que deben seleccionarse son tomografía abdominal (TAC) o resonancia magnética (RMI). En la tabla 2 aparecen las características del CHC en los diversos estudios de imagen.¹⁷

El diagnóstico se puede establecer a través de una sola modalidad de imagen avanzada (TAC o RMI) cuando se encuentren características radiológicas específicas en nódulos mayores a 1 cm. Se requiere de una segunda modalidad cuando existan características atípicas. La biopsia se requiere cuando dos modalidades de imagen no muestran características típicas.⁷

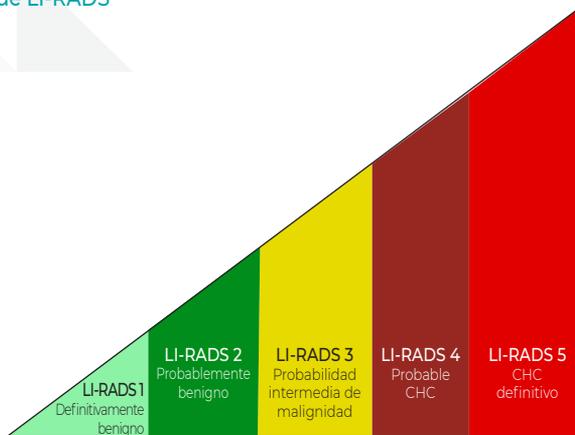
El sistema de LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*) [figura 1] permite clasificar las lesiones hepáticas mediante estudios de imagen avanzados (tomografía o resonancia magnética) en cinco categorías numéricas y tres categorías no

Tabla 2. Características y desempeño de los estudios de imagen para el diagnóstico de CHC

Estudio de imagen	Características	Desempeño
Ultrasonido	Imagen redondeada, bordes suaves, moderadamente definido (variante nodular) o mal definido (variante masiva). Ecogenicidad heterogénea con o sin halo hipoeoico. Puede ser pulsátil	S: 60-80% E: 90% El papel del ultrasonido con contraste es aún controversial
Tomografía con contraste intravenoso (multifásica)	Realce del tumor en fase arterial, seguida de lavado (<i>washout</i>) en fase portal o tardía, con seudocápsula alrededor del nódulo, patrón en mosaico, áreas con presencia de grasa, invasión vascular	S: 66% E: 92% Permite estadificar
Resonancia magnética	T-2: Hiperintenso o isointenso T-1: Hipointenso, grasa intralesional DWI: Restricción en la difusión Heterogeneidad o apariencia en mosaico Contraste hepatoespecífico: Hipointenso	S: 82% E: 91% Permite estadificar

S: Sensibilidad; E: Especificidad; DWI: *Diffusion-weighted imaging*.

Figura 1. Clasificación de LI-RADS



LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System.

numéricas (LR-C, LR-TIV, LR-M) de acuerdo con el reforzamiento arterial, el tamaño de la lesión y la presencia de alguna característica adicional (reforzamiento de la cápsula, *washout* no periférico, crecimiento entre estudios).⁸

Marcadores serológicos

La estrategia imagenológica de seguimiento y cribado de pacientes con enfermedad hepática crónica para la prevención y detección oportuna de CHC, puede ser combinada con la determinación de AFP sérica. La determinación de AFP no debe utilizarse como marcador único para el diagnóstico. En términos generales, el rendimiento diagnóstico, cuando se suma este biomarcador a los estudios de imagen, aumenta 10%.¹ La principal deficiencia de la AFP es su falta de especificidad, con reportes de tasas de

falsos positivos de 0.14-0.32, utilizando un corte de 20 ng/mL.⁹ Existen otras neoplasias que pueden elevar los niveles de AFP (tabla 3), así como causas no neoplásicas que alteran sus valores (tabla 4).¹⁰

El ascenso > 10% en los niveles de AFP en determinaciones seriadas, puede considerarse como un determinante de riesgo para la detección de CHC en los siguientes meses. Se han propuesto marcadores adicionales que podrían sumarse o, incluso, sustituir a la AFP, tales como la des-gamma-carboxiprotrombina (DCP) y la subfracción L3 de la AFP (AFP-L3), que demuestran razones de momio positivas mayores de 10 y especificidad de 95%. Su uso extendido aún no está recomendado y, como la AFP, no deben ser utilizados como monomarcadores, sino como complementos a los estudios de imagen.⁹

Biopsia

Sólo cuando los estudios de imagen no son concluyentes de CHC, o se tiene la sospecha de CHC en pacientes sin cirrosis, es necesario realizar diagnóstico histopatológico. Existen escenarios clínicos y pronósticos que podrían beneficiarse de este estudio:¹¹

- **Diagnóstico diferencial.** Se debe realizar inmunohistoquímica:
- Antígeno específico de hepatocitos (Hep Par 1):

Tabla 3. Causas neoplásicas de elevación de AFP

Colangiocarcinoma intrahepático Metástasis hepáticas Tumores de células germinales Cáncer gástrico

Tabla 4. Causas no neoplásicas de elevación de AFP

Hepáticas	No hepáticas
Cirrosis Hepatitis (viral, autoinmune) MASLD, enfermedades hepáticas por alcohol, enfermedad de Wilson, hemocromatosis Obstrucción de las vías biliares Necrosis hepática masiva	Embarazo Colitis Sepsis Tirosinemia hereditaria tipo 1 Síndrome Beckwith-Wiedemann Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Hirschprung Ataxia-telangiectasia

Con sensibilidad de 70%.

- **Arginasa-I:** Con mayor sensibilidad, incluso en CHC pobremente diferenciado y escurroso.

- **Antígeno carcinoembionario policlonal (pCEA):** Menor desempeño que otros marcadores, por lo que su uso es menor.

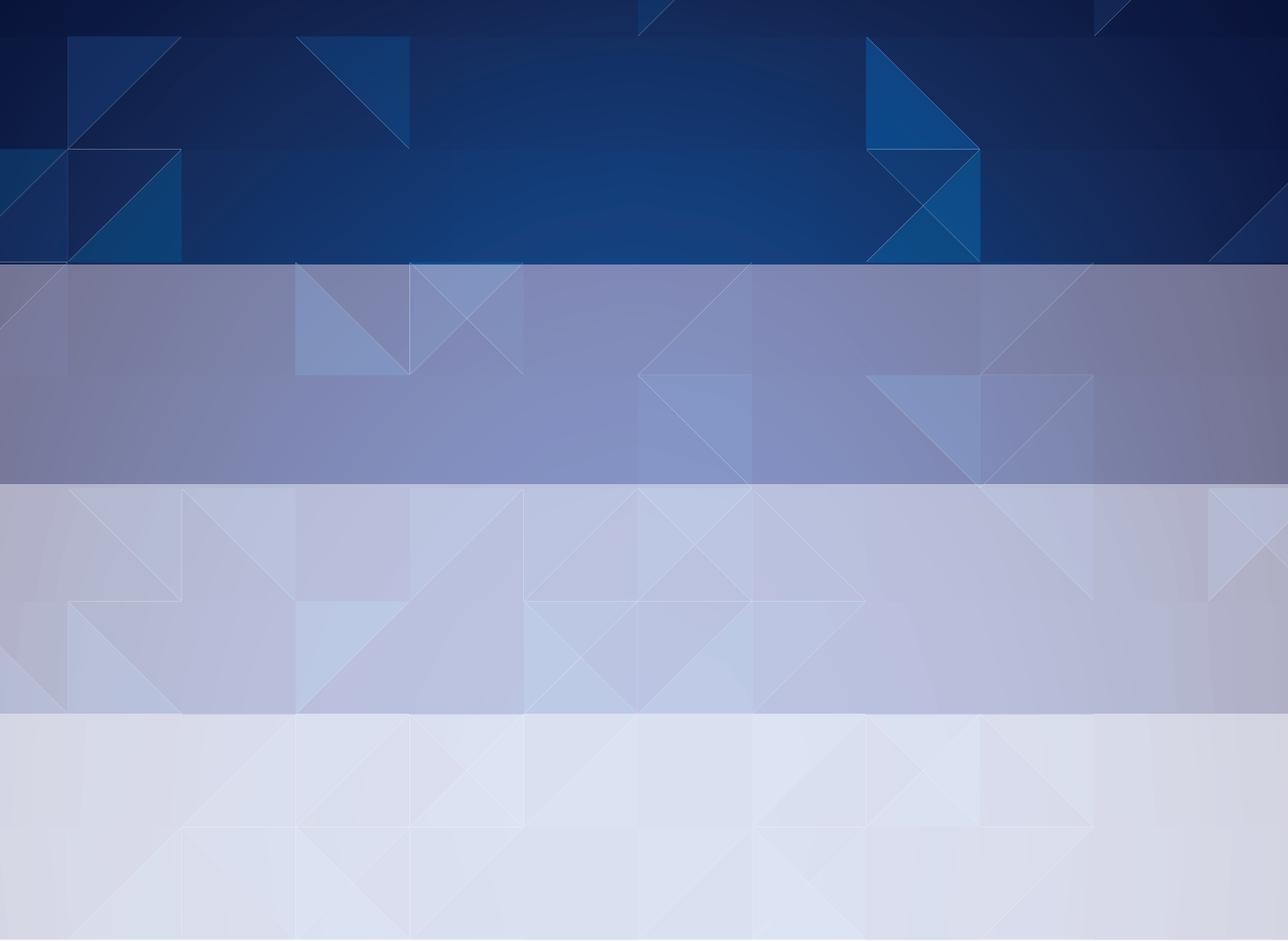
• **Estadificación pronóstica.** Grado de la neoplasia, invasión vascular microscópica, grado de fibrosis hepática, tipo morfomolecular y expresión de marcadores pronósticos (CK19, VETC).

Puntos clave para recordar

- En el cuidado y seguimiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología se debe, de forma activa, prevenir o detectar oportunamente lesiones sospechosas de CHC, con estudios de imagen por lo menos cada 6 meses.
- La biopsia en el diagnóstico de CHC no es imprescindible. La decisión de realizarla depende del contexto en el que nos encontremos tras aplicar una serie de pasos que involucran estudios de imagen y marcadores serológicos.
- El diagnóstico de CHC se puede establecer a través de uno o dos estudios de imagen avanzado (TAC o RMI), siempre y cuando se encuentren características radiológicas específicas.
- Los marcadores serológicos, especialmente AFP, no deben utilizarse como marcadores diagnósticos, aunque pueden apoyar el diagnóstico una vez obtenida la imagen.

Referencias bibliográficas

1. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, et al. The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2022; 87 (2): 216-234.
2. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021; 73 (Suppl 1): 4-13.
3. Singal AC, Zhang E, Narasimman M, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022; 77 (1): 128-139.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [published correction appears in: *J Hepatol* 2019; 70 (4): 817. Doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.020.]. *J Hepatol* 2018; 69 (1): 182-236.
5. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017; 11 (4): 317-370.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68 (2): 723-750.
7. Hennedige T, Venkatesh SK. Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging* 2013; 12 (3): 530-547.
8. Kim TH, Kim SY, Tang A, et al. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* 2019; 25 (3): 245-263.
9. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2008; 2 (1): 17-30.
10. Yeo YH, Lee YT, Tseng HR, et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future. *Hepatol Commun* 2024; 8 (5): e0422.
11. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, et al. Application of Immunohistochemistry in the Pathological Diagnosis of Liver Tumors. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (11): 5780.



Capítulo 7

**Actualidades y novedades de la clasificación
del BCLC**

7. Actualidades y novedades de la clasificación del BCLC

Dra. Karen Alicia Jiménez Urrutia

Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Regional del Norte, Honduras

Dra. Juanita Pérez Escobar

Servicio de Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México

Abstract gráfico

Actualizaciones de la clasificación BCLC

Modelo de decisión multiparamétrico

Se considera función hepática, ECOG, carga tumoral, preferencias del paciente y disponibilidad local. Estrategia adaptativa

Enfoque multidisciplinario

Participan hepatólogos, oncólogos, radiólogos, cirujanos, etcétera.
Comité multidisciplinario para decidir tratamiento

Criterios LI-RADS

Mejoran el diagnóstico no invasivo. La decisión clínica depende del contexto terapéutico

Zonas grises

Se permite flexibilizar el algoritmo en casos seleccionados con base justificada

Estadio	Descripción	Tratamiento
BCLC 0	Nódulo único ≤ 2 cm	Resección, ablación, trasplante
BCLC A	≤ 3 nódulos ≤ 3 cm	Resección, ablación, trasplante
BCLC B	Multinodular	TACE / opciones sistémicas
BCLC C	Invasión vascular / metástasis	Inmunoterapia / terapias dirigidas
BCLC D	Mal estado general	Cuidados paliativos

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más común y una de las causas de muerte más frecuentes en los pacientes afectados de cirrosis hepática. Simultáneamente al reconocimiento de la relevancia clínica de esta neoplasia, en los últimos años han aparecido novedades importantes en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del CHC.¹

La mayor proporción de la carga del CHC se encuentra en los países en desarrollo, donde ocurren casi 85% de los casos. El CHC es la forma más común de cáncer que afecta a la glándula hepática; la mayoría de los casos de CHC (aproximadamente 80%) están

asociados con infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).^{2,3}

La clasificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) es una de las guías más utilizadas a nivel mundial para el abordaje del CHC. Esta clasificación ha evolucionado desde su primera versión, adaptándose a los avances diagnósticos y terapéuticos. Las últimas actualizaciones (2022 y posteriores) han introducido un enfoque más flexible y personalizado, integrando nuevas estrategias como el modelo de decisión multiparamétrico, la colaboración multidisciplinaria y la inclusión de criterios diagnósticos como el LI-RADS (sistema de informe y registro de imágenes hepáticas).¹

Epidemiología

El CHC es un problema médico relevante. Actualmente constituye la sexta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer. La distribución mundial es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad.¹ El 85% de los casos se producen en países en vías de desarrollo.⁴

La mayoría de los casos de CHC (~ 80%) se presentan en África Subsahariana y en Asia Oriental, con tasas de incidencia típicas de más de 20 por 100 mil personas. Los países europeos (como España, Italia y Grecia) tienden a tener niveles de incidencia medios (10.0-20.0 por 100 mil individuos), mientras que América del Norte, América del Sur, Europa del Norte y Oceanía tienen una incidencia baja de CHC (~ 5.0 por 100 mil individuos).²

Papel del VHB y VHC en el CHC

El CHC rara vez se observa durante las primeras cuatro décadas de vida, excepto en poblaciones con una infección por VHB hiperendémica.² Aproximadamente, en 90% de los casos se consigue establecer una causa de la enfermedad hepática asociada al desarrollo del CHC. Las causas más frecuentes son la infección por el VHB y el VHC, la ingesta de alcohol y de aflatoxinas.⁴

En África y Asia la gran mayoría de los casos son debidos al VHB, mientras que en otros países desarrollados solamente 20% de los tumores se deben a esta infección.^{2,4} A nivel mundial, se estima que más de 50% de todos los CHC se deben a la infección por el VHB, mientras que 30% estarían asociados a la infección por el VHC.⁴ Los pacientes con infección por el VHC sin fibrosis significativa tienen un riesgo anual de padecer CHC menor de 1%. Sin embargo, este riesgo se incrementa hasta 3-7% anual en pacientes que ya presentan fibrosis avanzada (más de F3 en la elastografía) o cirrosis.⁴

Aflatoxina B₁

La aflatoxina B₁ (AFB₁) es una micotoxina producida principalmente por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, los cuales crecen fácilmente en alimentos como el maíz y el cacahuate almacenados en condiciones cálidas y húmedas. En animales,

la AFB₁ es un potente hepatocarcinógeno, lo que llevó a la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer a clasificarlo como carcinógeno. Una vez ingerida, la AFB₁ se metaboliza a un intermediario activo, AFB₁-exo-8.9-epóxido, que puede unirse al ADN y dañarlo.²

Clasificación

El sistema de clasificación del BCLC consta de los siguientes apartados:

- Estado general del paciente, conocido como PST (*Performance Status*), que se gradúa mediante la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*).
- Grado de función hepática, medido por la clasificación de *Child-Pugh*. En ocasiones y en centros especializados es útil la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH).
- Datos propios del CHC como tamaño, número de nódulos, invasión linfática y metástasis.

Los pacientes con diagnóstico de CHC se estratifican en cinco estadios: muy temprano, temprano, intermedio, avanzado y terminal según la carga tumoral, la función hepática y el estado físico:

1. Estadio muy temprano (estadio 0). Está formado por aquellos pacientes con CHC único de 2 cm en un hígado cirrótico, en estadio compensado y sin hipertensión portal. Estos pacientes presentan lo que podría denominarse carcinoma *in situ* y, si se tratan mediante resección, tienen un pronóstico óptimo superior a 90% a los 5 años. Establecer un diagnóstico inequívoco antes de la resección es un desafío, ya que esta etapa debe ser el objetivo de los planes de detección temprana.⁵

2. Estadio temprana (BCLC A). Incluye pacientes con CHC único o con hasta tres nódulos < 3 cm. La función hepática se define por el estado *Child-Pugh A* y *Child-Pugh B* que no cumple los criterios para el trasplante debido a un deterioro de la función hepática y refleja una baja supervivencia a corto plazo, por lo que justifica evaluar el trasplante en ausencia de contraindicaciones.⁵

3. Estadio intermedio (BCLC B). Está formado por pacientes con CHC único de gran tamaño y aquellos con

enfermedad multifocal, asintomáticos sin invasión vascular ni diseminación extrahepática. La función hepática está nuevamente preservada, lo que se ajusta a la clasificación *Child-Pugh* A y B. El tratamiento con quimioembolización mejora el resultado a una mediana de 20 meses.⁵

4. Estadio avanzado (BCLC C). Este estadio se aplica a pacientes que han evolucionado más allá del perfil descrito en el BCLC B. Pueden presentar síntomas y/o presentar invasión vascular o diseminación extrahepática. Cualquier grado de invasión vascular (segmentaria, lobar o troncal) tiene las mismas implicaciones en términos de invasividad tumoral y pronóstico. La función hepática no está bien establecida como predictor pronóstico, pero la presencia de ascitis y requerimiento de diuréticos, así como un nivel elevado de bilirrubina, que califican para el estadio *Child-Pugh* B, pueden implicar un peor pronóstico. El estadio avanzado *Child-Pugh* B debe justificar la consideración del trasplante; es improbable que presenten solo síntomas leves según el estado funcional.⁵

5. Etapa terminal (BCLC D). Incluye aquellos pacientes con deterioro grave de la función hepática (*Child-Pugh* C) que no son candidatos para un trasplante hepático (TH) y aquellos pacientes con un deterioro físico grave establecido por un estado funcional ECOG > 2.

Tratamiento

La estrategia de tratamiento de BCLC 2022 incorpora una sección específica para ayudar a guiar un enfoque individualizado para la toma de decisiones clínicas.

Etapa muy temprana (BCLC 0)

La ablación por radiofrecuencia (RF) o microondas (MW) es la técnica preferida, mientras que la inyección percutánea de etanol todavía se aplica en pacientes seleccionados cuando hay problemas técnicos o de seguridad; si la ablación no es factible por cualquier motivo el paciente puede ser considerado para la resección quirúrgica; cuando esta opción no es factible, la quimioembolización transarterial (TACE) es la opción preferida; la radioembolización transarterial (TARE) es igualmente efectiva,

Sin embargo, mientras que los datos de seguridad y eficacia están bien establecidos para RF y MW, TARE podría considerarse en pacientes con nódulos individuales ≤ 8 cm. Esta nueva recomendación de BCLC se basa en los resultados del estudio Legacy.^{6,7}

Etapa inicial (BCLC A)

La resección y la ablación de RF ofrecen el mismo beneficio de supervivencia para el CHC ≤ 2 cm. La ablación más allá de este tamaño es menos efectiva y la menor tasa de respuestas completas y la mayor tasa de recurrencias locales significa que la resección debe favorecerse en tales casos. MW logra una necrosis tumoral más extensa que la RF y es potencialmente la mejor opción para aquellos pacientes con CHC ≤ 4 cm. Los tumores más grandes aún pueden beneficiarse de la resección, ya que el tamaño por sí solo no debe considerarse un factor limitante para la resección quirúrgica, siempre y cuando las imágenes no hayan identificado la invasión vascular y el volumen hepático restante permita una función hepática posoperatoria adecuada.^{6,7}

A los pacientes que se realizará TH y si el tiempo de espera esperado supera los 6 meses, se recomienda considerar el tratamiento para prevenir la progresión tumoral que podría descartar el TH. La ablación, la TACE y TARE son las opciones más utilizadas para este propósito. La versión 2022 del sistema de puesta en escena BCLC no recomienda la resección para el CHC multinodular dentro de los criterios de Milán. Por tanto, TACE es la opción preferida si la primera opción de tratamiento no es factible.^{6,7}

Etapa intermedia (BCLC B)

Los ensayos en curso que comparan TACE frente a la terapia sistémica para pacientes con BCLC B tienen criterios detallados de inclusión y exclusión y pueden producir información muy útil que guiará la práctica clínica.⁶

El TACE podría realizarse utilizando quimioterapia emulsionada en lipiodol seguida de espuma de gel o cualquier otra inyección de material (TACE convencional) o utilizando microesferas de elución de fármacos (DEB-TACE).⁸

El tratamiento sistémico es la opción recomendada para aquellos pacientes con BCLC B que no son candidatos para TACE por cualquier motivo.^{9,10}

El *downs-tagging* ha surgido como una herramienta confiable en la selección de pacientes para TH. El objetivo de la reducción es disminuir la carga tumoral, es decir, los tumores viables residuales dentro de los criterios aceptables de TH, siendo los criterios de Milán el punto final más común de la reducción de la estasificación.¹¹

Etapa avanzada (BCLC C)

Atezolizumab-bevacizumab (atezo-bev) proporciona un beneficio de supervivencia sobre el sorafenib con algunos pacientes que exhiben respuestas completas prolongadas.⁵ Se ha informado que la combinación de tremelimumab y durvalumab es superior a sorafenib, añadiendo otra opción de tratamiento de primera línea.¹²

Una proporción significativa de pacientes con CHC avanzada puede no ser candidatos apropiados para atezo-bev o tremelimumab y durvalumab o durvalumab como monoterapia; los inhibidores de la tirosina cinasa (sorafenib o lenvatinib) aún podrían considerarse en casos en que las opciones anteriores están contraindicadas.⁵ Aunque atezo-bev es la opción preferida de primera línea, los resultados del estudio sobre tremelimumab-durvalumab tendrán un impacto en la elección del tratamiento de primera línea. Si estas opciones no son factibles por cualquier razón, se debe considerar el hecho de que tanto el lenvatinib como el durvalumab de un solo agente no son inferiores al sorafenib.^{10,12}

Estadificación de BCLC tras la progresión después del diagnóstico inicial

Es convencional en oncología considerar la progresión tumoral como un evento sombrío que se toma como un reflejo del fracaso del tratamiento y la necesidad de pasar a otra línea de terapia. Sin embargo, está bien establecido que los pacientes tratados con resección quirúrgica, ablación o TACE pueden presentar progresión en nuevos sitios intrahepáticos después del tratamiento exitoso del primer nódulo tumoral. El tratamiento puede ser exitoso, pero pueden aparecer nuevos sitios tumorales durante el seguimiento.

Estos pueden ser aceptables a un nuevo TACE si sólo es intrahepático y si el perfil del paciente no ha cambiado en términos de función hepática y estado físico. Por el contrario, si la progresión se debe a la invasión de la vena porta o a la propagación extrahepática o a los síntomas relacionados con el cáncer, o si la función hepática está significativamente deteriorada, no se recomiendan nuevas sesiones de TACE. En tales casos, el paciente está registrado como presentando una progresión intratable y se puede considerar la terapia sistémica. Este escenario de progresión específico implica un pronóstico diferente y una recomendación de tratamiento diferente y, por tanto, ofrece más información clínica que el término comúnmente utilizado "progresión".¹³

Esto representa la propuesta de un modelo pronóstico de BCLC sobre la progresión los pacientes pueden iniciar la terapia sistémica en la etapa B o C de BCLC. Aquellos inicialmente en la etapa B pueden progresar, pero permanecer dentro de las definiciones de la etapa B, siendo clasificados como BCLCp B. Aquellos inicialmente en la etapa C de BCLC pueden mostrar crecimiento de lesiones existentes o nuevos sitios intrahepáticos y clasificarse como BCLCp C1 o desarrollar una nueva invasión vascular o propagación extrahepática y luego registrarse como BCLCp C2.¹³

La clasificación sugerida recomienda clasificar la función hepática de un paciente en dos clases dicotómicas, "función hepática preservada" y "función hepática en etapa terminal" para la asignación y el pronóstico. Los pacientes con descompensación en forma de ictericia, ascitis y encefalopatía hepática se etiquetan como con "función hepática no preservada" y aquellos con cirrosis compensada se clasifican además en función de su puntuación de albúmina-bilirrubina.¹⁴

Se reconoce que hay pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos fuera del esquema tradicional, como:

- Combinación de TACE con inmunoterapia.
- Trasplante en pacientes en estadios intermedios seleccionados.
- Terapias puente mientras se espera un trasplante.

Estas zonas grises requieren evaluación individualizada, discusión en comité multidisciplinario y seguimiento dinámico.

La implementación de LI-RADS ha mejorado notablemente la comunicación entre radiólogos y clínicos, permitiendo una interpretación más precisa de las imágenes en pacientes con riesgo de CHC. Aunque el diagnóstico no invasivo es confiable, la decisión terapéutica no depende exclusivamente del score LI-RADS, sino de su integración en un contexto clínico más amplio, considerando el impacto en la estrategia terapéutica. Asimismo, LI-RADS facilita la vigilancia de pacientes en riesgo y es clave en la planificación de tratamientos como la ablación o la resección hepática.¹⁵

Perspectivas futuras

El tratamiento del CHC ha cambiado drásticamente: hace años, los pacientes diagnosticados con este cáncer carecían de terapias seguras y fiables, y su pronóstico era generalmente desalentador. Ahora, todas las etapas de la enfermedad pueden recibir terapia eficaz; además, la investigación actual ampliará los beneficios existentes.

Las actualizaciones del sistema BCLC reflejan los avances en el manejo del CHC y promueven una medicina personalizada, multidisciplinaria y basada en evidencia. Se espera que estos cambios mejoren la selección terapéutica y los resultados en los pacientes con CHC.

Puntos clave para recordar

- La progresión de CHC y los eventos adversos relacionados al tratamiento pueden determinar la toma de decisión terapéutica, lo que conduce a una modificación en el tratamiento al que se utilizaría de manera convencional en una etapa avanzada, siendo aplicado en un estadio más temprano.
- El sistema BCLC se ha flexibilizado, abandonando la rigidez de tratamientos únicos por estadio.
- El modelo de decisión multiparamétrico considera factores clínicos, tumorales y preferencias del paciente.
- La integración de equipos multidisciplinarios es crucial para la toma de decisiones terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH [Internet]. www.elsevier.es/medicinaclinica. 2016. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002577531600063>

2. El Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma [Internet]. *PubMed* 2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537432/>
3. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Historia natural de la hepatitis B crónica: énfasis especial [Internet]. *PubMed* 2008 [cited 2018 Feb]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096267/>
4. Martínez J, Lledo JL, Aicart Ramos M, et al. Hepatocellular carcinoma [Internet]. *Revista Medicina*. [cited 2016]. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-carcinoma-hepatocelular-articulo-S0304541216300750>
5. Forner A, Reig ME, Rodríguez del Lope C, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects [Internet]. *PubMed* 2010 [cited 2010 Feb 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175034/>
6. Yu J, Yu X, Han Z, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial [Internet]. *Gut* 2015 [cited 2015]. Available from: <https://gut.bmj.com/content/66/6/1172.short>
7. Poulou LS. Percutaneous microwave ablation vs. radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma [Internet]. Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos LT, editors. *PubMed* 2014 [cited 2015 May 18]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/translate/gooq/articles/PMC4450182?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
8. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence [Internet]. *Cancer Treatment Reviews* 2018 [cited 2019 Jun]. Available from: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(18\)30194-4/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(18)30194-4/abstract)
9. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab más bevacizumab en el carcinoma hepatocelular irreseccable [Internet]. *PubMed* 2020 [cited 2020 May 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/translate/gooq/32402160/>
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [Internet]. *PubMed* 2018 [cited 2018 Mar 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/translate/gooq/29433850/>
11. Mazzaferro PV, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial [Internet]. *The Lancet Oncology* 2020 [cited 2020 Aug 3]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30224-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30224-2/abstract)
12. Abou-Alfa GK, Lau G, Kelley RK, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [Internet]. *PubMed* 2022 [cited 2022 Aug]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/translate/gooq/38319892/>
13. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. Estrategia BCLC para la predicción del pronóstico y la recomendación del tratamiento: La actualización de 2022 [Internet]. *Elsevier* 2022 [cited 2022 Mar]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821022236#bib123>
14. Elhence A, Shalimar. Liver dysfunction in Barcelona Clinic Liver Cancer-2022 update: Clear as day or still in fog? [Internet]. *Elsevier* 2022 [cited 2022 May]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01688278210222911>
15. American College of Radiology (ACR). Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 Core. [Internet]. Reston (VA): ACR; 2018. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>



Capítulo 8

**Trasplante y *down-staging* en
carcinoma hepatocelular**

8. Trasplante y down-staging en carcinoma hepatocelular

Dr. Alejandro Gutiérrez Castillo
 Dr. Juan Pablo Manjarrez Rocha

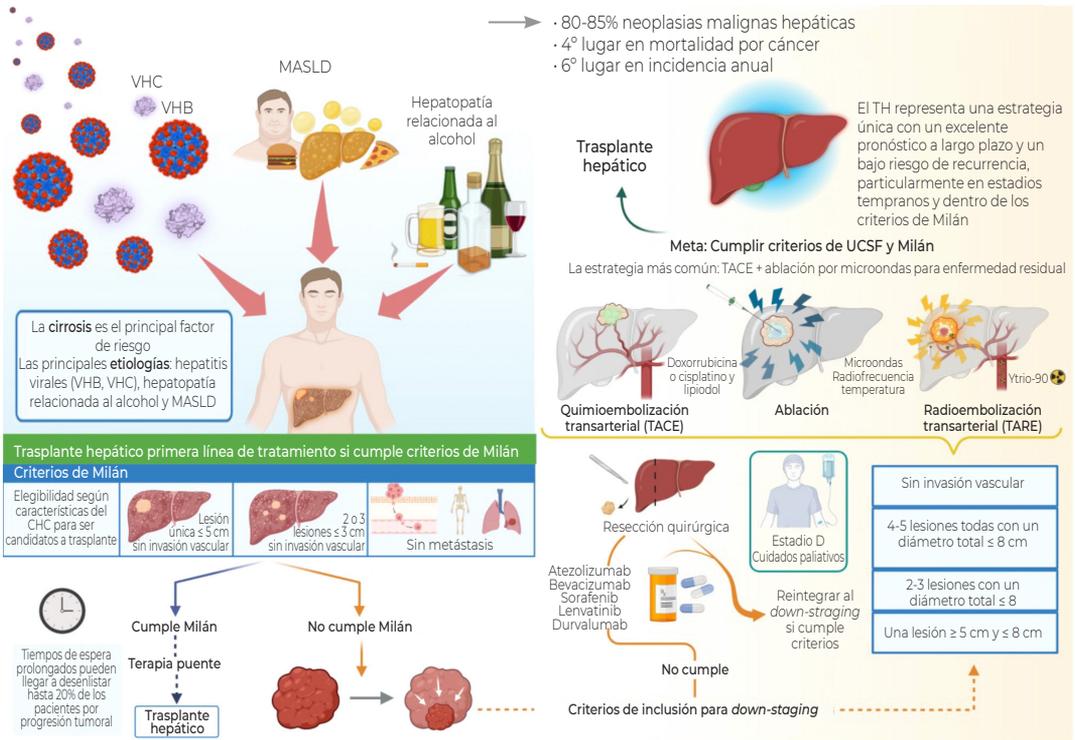
Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes,
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Dr. Yahvé Iván López Méndez
 Dra. Graciela Elía Castro Narro

Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplantes,
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México
 Unidad de Hepatología y Trasplantes, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Abstract gráfico

Trasplante y down-staging en carcinoma hepatocelular



Introducción

En el mundo, el carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80-85% de las neoplasias malignas de hígado, ocupando el sexto lugar en incidencia anual de cáncer y cuarto lugar en mortalidad por cáncer.^{1,2} El 80% de los casos ocurre en contexto de cirrosis, siendo las hepatitis virales, la hepatopatía relacionada al alcohol y la esteatosis hepática metabólica (MASLD) las principales causas. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en otras neoplasias, la incidencia en América Latina va en incremento, sobre todo aquella asociada a virus de hepatitis C y MASLD.^{1,3} En México este incremento puede explicarse en parte por la transición epidemiológica descrita en cirrosis, donde la MASLD se ha posicionado como la principal causa de cirrosis en los últimos años, seguido de la enfermedad hepática relacionada al alcohol.⁴ A pesar de que el aumento en la prevalencia de obesidad, secundario a un estilo de vida sedentario y una dieta alta en alimentos ultraprocesados, puede explicar esta tendencia,⁵ la población mexicana es especialmente susceptible debido a la presencia de polimorfismos en el gen PNPLA3.^{6,7}

Respecto al tratamiento, este dependerá de la etapa clínica en la que se encuentre el paciente. A diferencia de la mayoría de los tumores sólidos, en donde se utiliza el sistema de clasificación TNM (*tumor-node-metastasis*), el sistema de clasificación de carcinoma hepatocelular de la clínica de Barcelona (BCLC) es el más comúnmente aplicado y recomendado por las guías internacionales para decisiones terapéuticas.^{8,9} Este sistema toma en cuenta la carga tumoral, la función hepática y el estado físico del paciente; y clasifica el tumor de acuerdo con una etapa muy temprana (estadio 0) seguido de estadios A-D, siendo el estadio D una etapa terminal.

Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes en un estadio temprano, es decir, aquellos dentro de los criterios de Milán (una lesión ≤ 5 cm o 3 lesiones ninguna > 3 cm) quienes no sean candidatos a resección quirúrgica debido a la multifocalidad de las

lesiones o disfunción hepática.^{8,9} Las guías nacionales adicionalmente recomiendan esta modalidad de tratamiento ante los criterios extendidos de la Universidad de California, San Francisco (UCSF) [una lesión ≤ 6.5 cm o 3 lesiones ≤ 4.5 cm cada una, y que sea el volumen tumoral total ≤ 8 cm] y un valor de alfa-fetoproteína $< 1,000$ ng/mL.⁹

Trasplante hepático de salvamento

A diferencia de la resección quirúrgica, que se recomienda en lesiones únicas de menos de 3 cm en pacientes con cirrosis hepática *CHILD-A* sin datos de hipertensión portal clínicamente significativa, el trasplante hepático tiene la ventaja de brindar excelentes tasas de supervivencia con un menor riesgo de recurrencia.

En un estudio a base de encuestas conducido por el grupo de estudio japonés del CHC, publicado en 2011, que incluyó a 20,811 pacientes sometidos a resección hepática con intento curativo, se encontró que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 10 años fue de 22.4%, encontrando a 281 pacientes libres de recurrencia después de más de 10 años.¹⁰ Otro estudio, publicado en 2015, buscó comprender los patrones de recurrencia del CHC en un centro médico en Nueva York entre los años 1998-2011. De los 611 pacientes candidatos a resección quirúrgica, 54% presentó recurrencia en un tiempo promedio de 22 meses posterior a la resección, con una supervivencia promedio posterior a la recurrencia de 21 meses.¹¹

El TH de salvamento se ha propuesto como una estrategia para pacientes con CHC a quienes se les realizó resección o terapia ablativa térmica con intento curativo y desarrollaron ya sea descompensación hepática o recurrencia tumoral dentro de los criterios de Milán⁸ o de la UCSF y niveles séricos de alfafetoproteína $< 1,000$ ng/mL, con una sobrevida similar que en los pacientes con trasplante hepático inicial.¹⁰ En un metaanálisis publicado en 2012, que incluyó 11 estudios publicados entre 1966-2011, que buscó comparar las diferencias en las tasas de supervivencia al año, 3 y 5 años posteriores al TH primario por CHC o TH de salvamento, no encontró

diferencias significativas entre ambos grupos.¹² En otro metaanálisis más reciente, publicado en 2022, que buscó comparar los desenlaces quirúrgicos y a largo plazo entre el TH primario y el TH de salvamento, se encontró que no hubo diferencias significativas en el sangrado intraoperatorio, complicaciones vasculares, tasa de trasplante y tiempo de estancia intrahospitalaria; sin embargo, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la supervivencia global a un año, si fue menor en el grupo de TH de salvamento a los 3 y 5 años posteriores.¹³ Por lo que el TH de salvamento es una estrategia válida y recomendada por las principales guías internacionales para el manejo de recurrencia posterior a una primera resección con intento curativo.

La principal desventaja del trasplante hepático de salvamento es que menos de 50% de los pacientes con CHC son candidatos a esta estrategia, principalmente debido a que la recurrencia del CHC suele ser extrahepática o fuera de los criterios de Milán.⁸ De hecho, se ha propuesto que en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión microvascular o satelitosis) pudiera ofrecerse el TH de salvamento previo a la aparición de recurrencia; sin embargo, aún se requiere más información para validar esta aseveración, ya que ninguna de las guías actuales hacen alguna recomendación al respecto.^{10,14}

Terapia puente

Uno de los principales obstáculos para ofrecer el TH como tratamiento del CHC es la escasez de órganos. A nivel internacional la demanda sobrepasa la oferta de órganos existentes. Tan solo en Latinoamérica, únicamente 18 de los 33 países realizan TH. En México el panorama no es muy diferente, ya que se reporta una de las tasas más bajas de TH en el mundo, con una tasa de 1.8 por millón de habitante/año, siendo que poco más de 30% de estos se realizan en dos centros hospitalarios.¹⁵ Por lo que estos tiempos de espera prolongados llegan a deslistar hasta 20% de los pacientes debido a la progresión tumoral.⁹ En este escenario, con el objetivo de reducir el número de pacientes que se retiran de la lista de espera para

TH, se han implementado alternativas como el uso de terapias locorregionales o puente, la priorización de pacientes por puntos de excepción de MELD o el ofrecer terapia sistémica neoadyuvante.⁹

La terapia puente se refiere al uso de terapias adicionales mientras el paciente se encuentra en lista de espera, con el objetivo de frenar la historia natural de la enfermedad y evitar la salida de la lista de espera por progresión de la enfermedad.⁹ Dentro de las opciones terapéuticas, las más usadas se incluyen las terapias locorregionales, como la quimioembolización transarterial (TACE), radioembolización transarterial (TARE), terapias ablativas y la radioterapia de haz externo (EBRT).⁸ En un estudio publicado en 2022 que valoró el uso de terapias locorregionales en candidatos a TH entre los años 2003-2018 utilizando información de la base de datos UNOS (red unida para el intercambio de órganos) en Estados Unidos, se encontró que para 2018 hasta 92.4% de los candidatos habían sido sometidos a una terapia locorregional. De estas, la quimioembolización fue la terapia más utilizada, seguida de la ablación térmica. Y en el análisis ajustado por ponderación inversa del tratamiento, la radioembolización o las técnicas ablativas como primera terapia puente se asociaron a un menor riesgo de salida de la lista de espera a comparación de la quimioembolización.¹⁶ Sin embargo, aunque las guías actuales no recomiendan el uso de una terapia locorregional puente sobre otra,⁸⁻¹⁰ debido a que la evidencia sugiere que, debido a la biología tumoral, aquellos pacientes con progresión, a pesar de la terapia locorregional tienen un peor pronóstico que los que no responden, se recomienda un periodo de espera de 3-6 meses y priorizarse en la lista de espera con un MELD de 22 puntos.¹⁰

En el caso del uso de terapias sistémicas, la evidencia es escasa y controversial. En un estudio unicéntrico de 2022 que buscó describir los desenlaces del uso de neoadyuvancia con sorafenib en pacientes enlistados a trasplante hepático, se encontró que a 19% se les ofreció sorafenib previo al TH durante un promedio de 6 meses, la mitad por progresión del CHC posterior a la terapia locorregional y la otra

mitad por la imposibilidad de brindar una terapia locorregional, mostró una supervivencia global a 5 años de 77% y supervivencia libre de recurrencia a 5 años de 48%, con un mayor riesgo de salida de la lista de espera en el subgrupo cuyo CHC progresó posterior a la terapia locorregional, cuestionando su utilidad una vez que se demuestra progresión.¹⁷ Aunque no se recomienda el uso rutinario de terapias sistémicas como terapia puente previo al TH, su uso no afecta la elegibilidad para el TH.^{8,9}

Un área de mayor controversia es el uso de inhibidores de *check-point* (ICI) debido a que su uso puede incrementar el riesgo de rechazo y la pérdida del injerto. La guía de 2024 de la Asociación Americana para Estudio del Hígado (AASLD) recomienda discontinuar estos agentes al menos 3 meses previos al TH, con un pobre nivel de evidencia.⁸ En un metaanálisis publicado en enero de 2025 que buscó describir los desenlaces posteriores al TH en pacientes con uso previo de ICI, se encontró que, tanto una edad mayor como un mayor tiempo de suspensión de los ICI previo al TH se asociaron a un menor riesgo de rechazo. Específicamente, tras una suspensión promedio de 94 días o más el riesgo de rechazo fue de $\leq 20\%$, y de aquellos quienes presentaron rechazo, 80% resolvió con manejo médico sin impacto en la supervivencia global. Con respecto a la recurrencia, un mayor número de ciclos con ICI y el cumplimiento de los criterios de Milán posterior al TH se relacionaron a menor riesgo de recurrencia.¹⁸ No obstante, aún se requieren estudios prospectivos que permitan validar de forma generalizada el uso seguro de estos agentes en el contexto del TH.

Down-staging en carcinoma hepatocelular

Down-staging (DS), o disminución de estadificación, consiste en utilizar terapias locorregionales (TACE y TARE) para reducir el tamaño del tumor hasta que este se encuentre dentro de criterios aceptables, usualmente los criterios de Milán, necesarios para realizar el TH.⁸ En 2005 se propuso el protocolo de UCSF-DS, que incluyó pacientes que inicialmente se encontraban fuera de los criterios de Milán, pero tras posterior DS encontraran en estos criterios y fueran

candidatos a TH tras un periodo de vigilancia de 3 meses previos al TH. De los 16 pacientes trasplantados en el estudio original, en siete explantes hubo necrosis completa del tumor original, siete se hallaron dentro de criterios de Milán y dos excedieron estos criterios. No se documentó recurrencia tras un seguimiento de 16 meses y el análisis de supervivencia por intención a tratar al año y a los 2 años fue de 89.3 y 81.8%, respectivamente.¹⁹ En 2015 este mismo grupo de estudio analizó los desenlaces a largo plazo en una muestra más grande de pacientes y comparándolos con un grupo que inicialmente se encontró dentro de criterios de Milán. La supervivencia postrasplante y las probabilidades libres de recurrencia a 5 años fueron de 77.8 y 90.8% en el grupo DS, respectivamente, frente a 81 y 88%, en el grupo que inicialmente se encontraba dentro de los criterios de Milán. La supervivencia por intención a tratar a 5 años fue de 56.1% en el grupo DS frente a 63.3% en el grupo control. Los factores que predijeron la salida por progresión tumoral u otras razones fueron una alfafetoproteína $\geq 1,000$ ng/mL y un puntaje de *CHILD-B*.²⁰

Respecto a la técnica a utilizar, la TACE es la técnica más utilizada. Esta se realiza por la administración de quimioterápicos (doxorubicina o cisplatino) mezclados con un vehículo a base de aceite (lipiodol), seguido de la embolización de la arteria que irriga al tumor, intensificando el efecto quimioterapéutico por la isquemia. Las complicaciones pueden ocurrir en 25-45% de los pacientes, siendo la más frecuente el síndrome posembolización, el cual consiste en una elevación transitoria de las transaminasas y bilirrubinas, fiebre, dolor abdominal y náuseas. Las contraindicaciones de este procedimiento, por el riesgo de descompensación y muerte, incluyen un estadio *Child-Turcotte-Pugh C* y bilirrubina total > 3 mg/dL. Con una tasa de éxito, reportada en la literatura, entre 24-70%.^{8,21,22} Por otro lado, en la TARE se administra el radioisótopo itrio-90 (Y-90) transportado por microesferas de vidrio o resina. El Y-90 es un isótopo emisor beta puro con una vida media de 2.67 días. El procedimiento busca alcanzar la necrosis tumoral por radiación,

en lugar de interrumpir el flujo sanguíneo arterial. A comparación de TACE, la TARE tiene dos ventajas: **1)** El isótopo radiactivo inyectado directamente en el CHC no daña el resto del parénquima hepática, y **2)** Se preserva el flujo sanguíneo, por lo que podría utilizarse en pacientes con trombosis portal. El efecto adverso más frecuente es el síndrome posradioembolización, el cual ocurre con una incidencia de 20-70%, y consiste en náuseas, fatiga, dolor abdominal y pérdida de apetito que suelen ocurrir dentro de las primeras 2 semanas posteriores al procedimiento. Otras consideraciones previas a este procedimiento es realizar una angiografía mesentérica con leucocitos marcados con Tc-99, 2 semanas antes del procedimiento para evaluar la presencia de cortocircuitos hacia el tracto gastrointestinal o pulmones. Si estos son $\geq 20\%$ del flujo sanguíneo de la arteria hepática

o si una dosis de radiación > 30 Gy es absorbida por los pulmones, el procedimiento no debería ser realizado. La tasa de éxito es de 78.9% y una ventaja adicional es que se puede realizar en pacientes con trombosis portal.^{8,23}

En la tabla 1 se muestran los criterios completos de DS recomendados por la guía de 2024 de la AASLD.

Recurrencia posterior al trasplante hepático

La recurrencia posterior al TH ocurre en 20% de los casos.^{23,24} Se han descrito dos patrones de recurrencia. La recurrencia temprana, que abarca 75% de los casos, ocurre dentro de los primeros 2 años. Se cree que se origina de focos de micrometástasis ocultas de un tumor primario y suele tener un peor pronóstico con una supervivencia promedio de 12.2 meses.²⁵⁻²⁷ Respecto a la recurrencia tardía, aquella

Tabla 1. Criterios de down-staging (DS) para trasplante hepático, de acuerdo con la guía práctica para prevención, diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular de la AASLD

Criterios de inclusión
CHC fuera de criterios de Milán, pero que presente alguno de los siguientes: a) Una lesión > 5 cm y ≤ 8 cm b) 2 o 3 lesiones, al menos una > 3 cm pero ≤ 5 cm con un diámetro tumoral total ≤ 8 cm c) 4 o 5 lesiones, todas ≤ 3 cm con un diámetro tumoral total ≤ 8 cm Y la ausencia de invasión vascular o enfermedad extrahepática por estudios de imagen
Criterios de DS exitoso
Tamaño y diámetro del tumor residual dentro de los criterios de Milán (1 lesión ≤ 5 cm, 2-3 lesiones ≤ 3 cm) Solamente se considera al tumor viable, las medidas del diámetro tumoral no deben incluir áreas de necrosis del tumor sometido a terapias locorregionales Si hay más de un área de realce del tumor residual, entonces el diámetro de la lesión completa debe contabilizarse para la carga tumoral total
Criterios de DS fallido y exclusión para trasplante hepático
Progresión del tumor (o tumores) más allá de los criterios de inclusión de DS (definidos previamente) Invasión tumoral de un vaso hepático mayor según imágenes transversales Afección ganglionar por el tumor o diseminación extrahepática del tumor Patrón de crecimiento tumoral infiltrativo Elevaciones persistentes de alfafetoproteína > 500 ng/mL en pacientes con niveles previos de alfafetoproteína $\geq 1,000$ ng/mL
Momento del TH en relación con DS
Debe haber un periodo de observación mínimo de 3 meses de estabilización de la enfermedad, posterior al DS exitoso al TH Por política de UNOS, el paciente debe permanecer dentro de criterios de Milán por 6 meses posterior a DS exitoso antes de recibir puntos de excepción a MELD

CHC: Carcinoma hepatocelular; DS: Down-staging; MELD: Modelo para enfermedad hepática en estadio avanzado; TH: Trasplante hepático; UNOS: Red unida para el intercambio de órganos.

que ocurre después de 2 años, se cree que tiene un origen clonal diferente del tumor original, sugiriendo un segundo CHC *de novo* en el hígado remanente.²⁸ Aunque las recurrencias pueden ocurrir hasta 10 días después de un intento curativo, solamente 10% de ellas se detectan después del cuarto año,²⁴ con un mejor pronóstico global. A los 5 años, 71.4% se encuentra vivo, en comparación del 6.67% del grupo de recurrencia temprana.²⁸

El tratamiento dependerá del estado funcional, la carga tumoral y el tratamiento inmunosupresor. En enfermedad localizada, se puede considerar la resección quirúrgica o las terapias ablativas localizadas. La terapia sistémica está indicada en enfermedad irrecesable o metastásica, incluyendo los inhibidores de tirosin-cinasa (TKI) como el sorafenib o lenvatinib.²⁹ Respecto al uso de ICI, aunque presentan beneficios en etapas avanzadas del CHC, poseen un riesgo importante de rechazo, alcanzando incluso 50%, por lo que no se recomiendan en este contexto.^{8,30}

Conclusión

El manejo del CHC continúa siendo un desafío clínico complejo que exige un abordaje individualizado y multidisciplinario, especialmente en el contexto de la creciente incidencia en países como México. El TH representa una estrategia única, con un excelente pronóstico a largo plazo y un bajo riesgo de recurrencia, particularmente en estadios tempranos y dentro de los criterios de Milán. En este sentido, estrategias como el TH de salvamento y el DS han surgido como herramientas útiles para ampliar la elegibilidad al trasplante, con tasas de supervivencia comparables al TH primario en pacientes cuidadosamente seleccionados

Puntos clave para recordar

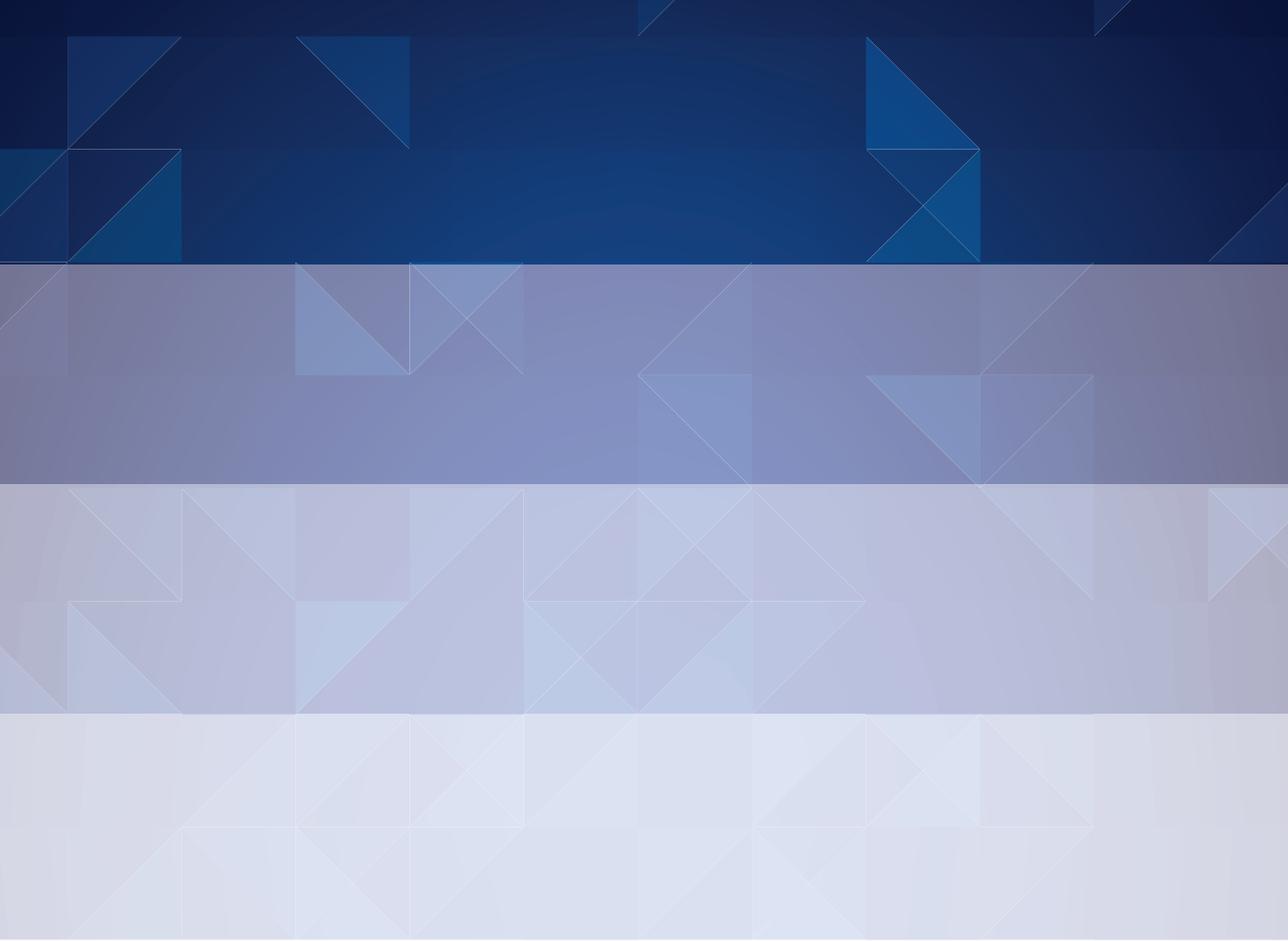
- El TH es el tratamiento curativo ideal para el CHC en estadios tempranos, especialmente en pacientes dentro de los criterios de Milán, mostrando altas tasas de supervivencia y bajo riesgo de recurrencia.
- El TH de salvamento es una estrategia efectiva para pacientes con recurrencia o descompensación posresección, con resultados comparables al TH primario.

- Las terapias puente y el *down-staging*, utilizando técnicas como la TACE y la TARE, permiten mantener a los pacientes candidatos dentro de criterios trasplantables durante la espera por un órgano, disminuyendo el riesgo de progresión y salida de la lista de espera.
- La recurrencia postrasplante ocurre en cerca de 20% de los casos, siendo la temprana más agresiva y de peor pronóstico. El tratamiento depende de la extensión y tipo de recurrencia, evitando los ICI por el alto riesgo de rechazo.

Referencias bibliográficas

1. Ruiz-Margáin A, Méndez-Guerrero O, Torre A, et al. II Consenso Mexicano de Carcinoma Hepatocelular. *Rev Gastroenterol Méx* 2022; 87 (1): 3-24. Doi: 10.1016/j.rgmx.2022.01.001
2. Yang JD, Hainaut P, Cores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 (10): 589-604. Doi: 10.1038/s41575-019-0186-y
3. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, et al. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer* 2016; 139 (7): 1534-1545. Doi: 10.1002/ijc.30211
4. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am* 2021; 7: 100151. Published 2021 Dec 21. Doi: 10.1016/j.lana.2021.100151
5. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (9): 746-747. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30269-2
6. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2019; 84 (1): 69-99. Doi: 10.1016/j.rgmx.2018.11.007
7. Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, et al. More Evidence for the Genetic Susceptibility of Mexican Population to Nonalcoholic Fatty Liver Disease through PNPLA3. *Ann Hepatol* 2018; 17 (2): 250-255. Doi: 10.5604/013001.0010.8644
8. Singal AC, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1922-1965. Doi: 10.1097/HEP.0000000000000466
9. Suddle A, Reeves H, Hubner R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. *Gut* 2024; 73 (8): 1235-1271. Doi: 10.1136/gutjnl-2023-331695
10. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98 (4): 552-557. Doi: 10.1002/bjs.7393
11. Tabrizian P, Jibara C, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015; 261 (5): 947-955. Doi: 10.1097/SLA.0000000000000710

12. Li HY, Wei YG, Yan LN, et al. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (19): 2415-2422. Doi: 10.3748/wjg.v18.i19.2415
13. Guerrini GP, Esposito C, Olivieri T, et al. Salvage versus Primary Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Twenty-Year Experience Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (14): 3465. Published 2022 Jul 16. Doi: 10.3390/cancers14143465
14. Zheng S, Xie Q, Cheng J. Salvage liver transplant for hepatocellular carcinoma: rescues and benefits. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 65. Published 2018 Sep 17. Doi: 10.21037/tgh.2018.09.06
15. Aguirre-Villarreal D, García-Juárez I, García-Juárez FI, et al. A general view of liver transplantation in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2024; 89 (3): 459-461. Doi: 10.1016/j.rgmexn.2024.05.003
16. Kwong AJ, Chaziani TT, Yao F, et al. National Trends and Waitlist Outcomes of Locoregional Therapy Among Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20 (5): 1142-1150.e4. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.048
17. Minoux K, Lassailly G, Ningarhari M, et al. Neo-Adjuvant Use of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Transpl Int* 2022; 35: 10569. Published 2022 Nov 9. Doi: 10.3389/ti.2022.10569
18. Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, Wang T, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Hepatol* 2025; 82 (1): 107-119. Doi: 10.1016/j.jhep.2024.06.042
19. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11 (12): 1505-1514. Doi: 10.1002/lt.20526
20. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61 (6): 1968-1977. Doi: 10.1002/hep.27752
21. Yao FY, Fidelman N, Mehta N. The Key Role of Staging Definitions for Assessment of Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2021; 41 (2): 117-127. Doi: 10.1055/s-0040-1716565
22. Vennarecci G, et al. (2023). Downstaging Strategies Prior to Liver Transplantation. In: Ettore, GM. (eds) *Hepatocellular Carcinoma. Updates in Surgery*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-09371-5_20
23. Hoffman D, Mehta N. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15 (1): 91-102. Doi: 10.1080/17474124.2021.1823213
24. Herrero A, Toubert C, Bedoya JU, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver surgery and thermal ablations: state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2024; 13 (1): 71-88. Doi: 10.21037/hbsn-22-579
25. Mamone G, Caruso S, Milazzo M, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Insights Imaging* 2023; 14 (1): 84. Published 2023 May 15. Doi: 10.1186/s13244-023-01425-6
26. Sugawara Y, Hibi T. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: Its current status and advances. *Biosci Trends* 2022; 16 (3): 207-211. Doi: 10.5582/bst.2022.01199
27. Agarwal PD, Lucey MR. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Ann Hepatol* 2022; 27 (1): 100654. Doi: 10.1016/j.aohep.2021.100654
28. Chok KS, Chan SC, Cheung TT, et al. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Surg* 2011; 35 (9): 2058-2062. Doi: 10.1007/s00268-011-1146-z
29. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382 (20): 1894-1905. Doi: 10.1056/NEJMoa1915745
30. Tabrizian P, Abdelrahim M, Schwartz M. Immunotherapy and transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2024; 80 (5): 822-825. Doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.011



Capítulo 9

Vías oncogénicas en HCC

9. Vías oncogénicas en HCC

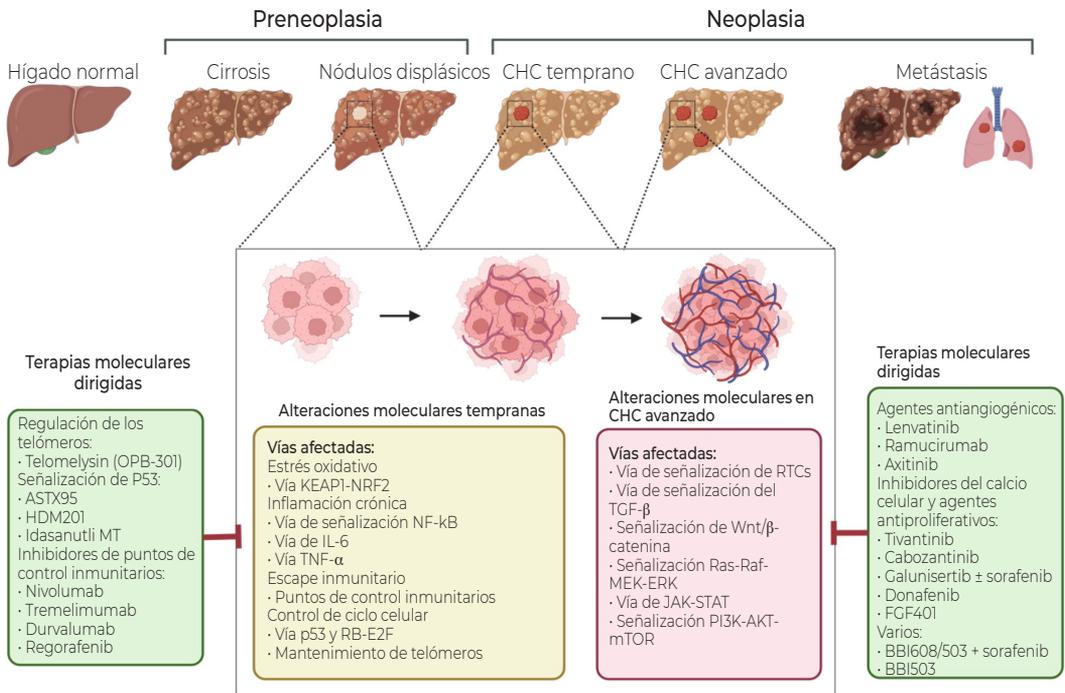
Dra. Ema Herrera López

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Julio Isael Pérez Carreón

Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Instituto Nacional de Medicina Genómica

Abstract gráfico



Resumen

El carcinoma hepatocelular (HCC) representa uno de los principales retos en oncología debido a su alta heterogeneidad molecular y a su diagnóstico frecuentemente tardío. A lo largo de los últimos años, se ha generado información sobre las principales vías de señalización involucradas en la progresión

del HCC como Wnt/β-catenina, PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK y TGF-β, lo que ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas y enfoques hacia la medicina de precisión. Si bien existen avances importantes en la caracterización molecular del HCC a nivel genómico, transcriptómico y proteómico, la investigación enfrenta el reto de diseñar tratamientos

curativos, ya que durante la progresión tumoral pueden surgir mecanismos de resistencia farmacológica que limitan su eficacia. En conjunto, el conocimiento creciente sobre las vías oncogénicas que participan en las distintas etapas de la carcinogénesis hepática redefine el enfoque terapéutico del HCC. La identificación de alteraciones moleculares específicas desde las fases preneoplásicas hasta la metástasis permite delinear intervenciones más precisas y con mayor potencial curativo. Así, el estudio detallado de estas rutas no sólo facilita el desarrollo de tratamientos más eficaces y personalizados, sino que también abre la posibilidad de intervenir en fases más tempranas, con el objetivo final de disminuir la mortalidad asociada al HCC.

Relevancia del HCC como problema de salud global

El HCC es el tipo más frecuente de cáncer primario del hígado y una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel global, ocupando el sexto lugar en incidencia y el tercero en mortalidad.¹ Esta enfermedad representa una carga creciente para los sistemas de salud, no sólo por su elevada letalidad, sino también por las limitadas opciones terapéuticas curativas en etapas avanzadas. Tradicionalmente, los principales factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de HCC han sido la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el consumo excesivo de alcohol y la cirrosis. Sin embargo, en las últimas décadas ha cambiado el perfil epidemiológico del HCC, estrechamente relacionado con el aumento global del síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2 desencadenantes del hígado graso.² Este fenómeno es particularmente alarmante en países en desarrollo como México, donde la prevalencia de obesidad en adultos supera el 36%, y más de 70% de la población presenta sobrepeso u obesidad.³ La enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MASLD, anteriormente conocida como NAFLD) se ha consolidado como una causa importante de hepatocarcinogénesis, incluso en ausencia de cirrosis, lo que plantea nuevos retos para el diagnóstico y la prevención.

Del daño hepático crónico al HCC

La hepatocarcinogénesis es un proceso progresivo y multifactorial que se desencadena principalmente por daño hepático sostenido en el tiempo. Este daño crónico induce un estado inflamatorio persistente que activa la respuesta inmunológica, favorece el estrés oxidativo y altera los mecanismos normales de regeneración. A medida que progresa, se desarrolla esteatohepatitis, acompañada de infiltrado inflamatorio y muerte celular, lo cual estimula la fibrogénesis y lleva eventualmente a la cirrosis, una condición de excesivo tejido de cicatrización que distorsiona la arquitectura hepática. En este entorno, surgen nódulos displásicos de bajo y después de alto grado, considerados lesiones preneoplásicas. La transición hacia un HCC temprano implica la expansión clonal de células displásicas, marcando el inicio de la neoplasia con diferentes grados de agresividad y potencial invasivo.⁴

Diagnóstico del HCC

El diagnóstico del HCC se basa en la combinación de imágenes hepáticas (como ultrasonido, tomografía o resonancia magnética con contraste), biomarcadores séricos (como alfafetoproteína, AFP) y, en ciertos casos, biopsia hepática. En pacientes con cirrosis u otros factores de alto riesgo, el diagnóstico puede establecerse mediante hallazgos imagenológicos característicos, los cuales se interpretan utilizando el sistema de clasificación LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*), que estandariza la evaluación y asigna niveles de probabilidad diagnóstica de HCC, sin requerir confirmación histológica en muchos casos.⁵

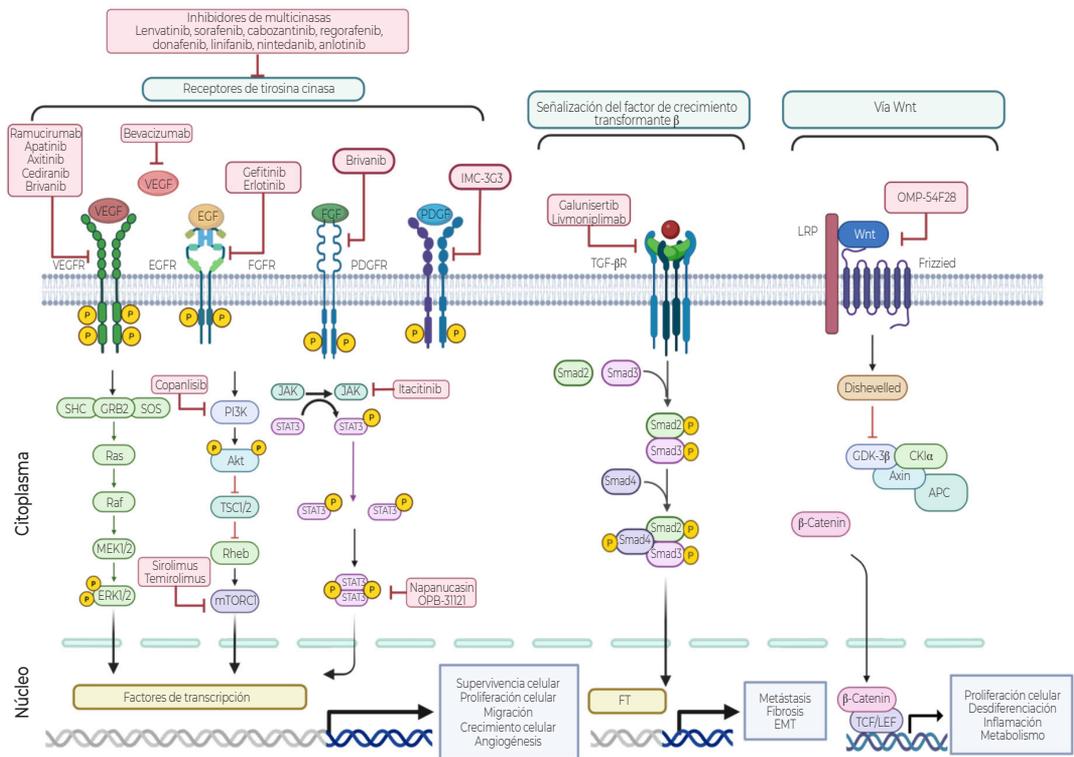
La caracterización de las vías oncogénicas es fundamental para entender los mecanismos que impulsan la transformación maligna de las células hepáticas. Este conocimiento contribuye en la identificación de biomarcadores para el diagnóstico y de nuevos blancos terapéuticos para desarrollar estrategias de tratamiento dirigido. El entendimiento actual de las vías oncogénicas aporta herramientas para clasificar mejor los subtipos moleculares del HCC, lo que en perspectiva, conduce hacia una medicina personalizada.

Principales vías oncogénicas en el HCC

En el HCC, diversas vías de señalización se encuentran aberrantemente activadas y desempeñan un papel clave en su progresión. Entre las más relevantes destacan aquellas mediadas por receptores de tirosina cinasa, el receptor de TGF- β y la vía Wnt/ β -catenina, las cuales regulan funciones críticas como proliferación, supervivencia celular, angiogénesis, migración e invasión.⁶ Estas vías han sido blanco de

numerosos esfuerzos terapéuticos, con el desarrollo de fármacos específicos o multikinasa que buscan interferir con su activación aberrante (figura 1). El estudio de estas rutas no sólo ha contribuido a comprender mejor la biología del HCC, sino que también ha abierto nuevas oportunidades para el diseño de nuevos tratamientos que están contribuyendo a las estrategias de medicina personalizada.

Figura 1. Principales vías de señalización oncogénica en el HCC



Se representan tres ejes de señalización frecuentemente activados: receptores de tirosina cinasa (VEGFR, EGFR, FGFR, PDGFR), receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF- β R) y la vía Wnt/ β -catenina. La activación de estas vías ocurre comúnmente mediante eventos de fosforilación (indicados en amarillo), lo que desencadena cascadas de señalización intracelular que culminan en la activación de factores de transcripción (FT) en el núcleo, promoviendo procesos como proliferación, supervivencia, angiogénesis, fibrosis e invasión tumoral. Los inhibidores farmacológicos conocidos o en evaluación clínica están indicados en recuadros rojos, incluyendo inhibidores multikinasa (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, entre otros) y moléculas dirigidas como bevacizumab, galunisertib u OMP-54F28. Estas vías representan blancos clave para el diseño de terapias dirigidas y estrategias de medicina personalizada en HCC. **Figura creada con:** <https://BioRender.com>

Vías mediadas por receptores de tirosina cinasa (RTKs)

Las vías de señalización mediadas por los receptores tirosina cinasa (RTKs) desempeñan un papel central en la regulación del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular, y su desregulación está estrechamente relacionada con el desarrollo del HCC.⁷ Estos receptores transmembrana, tras la unión a ligandos específicos como factores de crecimiento u hormonas, factores como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), EGF (factor de crecimiento epidérmico), FGF (factor de crecimiento fibroblástico) y PDGF (factor derivado de plaquetas), se dimerizan y se modifican en procesos de fosforilación en residuos de tirosina de su dominio citoplasmático. Este proceso desencadena la activación de múltiples cascadas intracelulares, entre ellas las vías MAPK, PI3K/AKT y JAK-STAT, que regulan funciones celulares clave. En el HCC, se ha observado una activación aberrante de diversos miembros de la familia de RTKs, incluyendo VEGFR, EGFR, c-Met, PDGFR, FGFR, IGFR, KIT y RET. Estas alteraciones promueven la proliferación celular descontrolada, angiogénesis, resistencia a la apoptosis y evasión del sistema inmune, contribuyendo así a la progresión tumoral.⁸ Los RTKs se han convertido en blancos terapéuticos relevantes, y varios inhibidores de tirosina cinasa ya han sido aprobados o se encuentran en evaluación clínica, como sorafenib, lenvatinib o cabozantinib. La comprensión de los mecanismos de activación y resistencia a estos tratamientos es esencial para optimizar estrategias terapéuticas dirigidas en pacientes con HCC.

Vía del receptor TGF- β

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) cumple un rol dual: inicialmente actúa como supresor tumoral, pero en etapas avanzadas promueve la progresión tumoral, evasión inmune y metástasis. La vía de señalización del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) es una de las más complejas y versátiles del cuerpo humano, con efectos que varían según el contexto celular y la etapa del desarrollo tumoral. Sus efectos son mediados por tres tipos de receptores (I, II y III), entre los cuales

los tipos I y II poseen actividad cinasa. En etapas tempranas del hepatocarcinogénesis, TGF- β actúa como supresor tumoral al inhibir la proliferación celular, inducir apoptosis y controlar la inflamación tumorigénica.⁹ Sin embargo, a medida que el HCC progresa, la señalización de TGF- β adquiere un rol protumorigénico al promover un microambiente inmunosupresor, la transición epitelio-mesenquimal (EMT), la angiogénesis y la resistencia terapéutica. Aproximadamente 40% de los pacientes con HCC presentan mutaciones somáticas en genes de esta vía. En HCC se han evaluado compuestos como galunisertib (inhibidor de TGF β R1), que en combinación con sorafenib ha mostrado un perfil de seguridad aceptable e incremento en la supervivencia global en estudios iniciales. También se están explorando terapias combinadas, como el anticuerpo monoclonal livmoniplimab junto con inhibidores de PD-1 en ensayos clínicos en fases avanzadas.¹⁰ Debido a su papel dual, el bloqueo de esta vía podría beneficiar sólo a subgrupos específicos de pacientes con HCC, por lo que la identificación de biomarcadores como SMAD7, CLTC y CXCR4 podría ser clave para optimizar su aplicación clínica. Su señalización aberrante se asocia con mal pronóstico en HCC.

Vía Wnt/ β -catenina

La vía de señalización Wnt/ β -catenina juega un papel fundamental en el desarrollo hepático y la homeostasis, y su activación aberrante se ha implicado ampliamente en la hepatocarcinogénesis. En ausencia de ligandos Wnt extracelulares, la β -catenina es degradada mediante un complejo de destrucción compuesto por APC, Axin, CK1 α y GSK3 β . Sin embargo, la activación de esta vía, ya sea por mutaciones genéticas o por sobreexpresión de ligandos, permite que la β -catenina se acumule en el citoplasma y se transloque al núcleo, donde activa la transcripción de genes oncogénicos.¹¹ Aproximadamente entre 25% de los HCC presentan mutaciones en genes clave de esta vía, como CTNNB1 o AXIN1. La activación de Wnt/ β -catenina se ha relacionado con propiedades de células madre tumorales, progresión tumoral, metástasis y resistencia a terapias como

sorafenib, lenvatinib o regorafenib. Diversos inhibidores están siendo evaluados en estudios preclínicos y clínicos, incluyendo anticuerpos neutralizantes como OMP-54F28.¹² Aunque los estudios preclínicos han demostrado efectos prometedores en la supresión del crecimiento tumoral y en modelos murinos, la validación clínica de estos agentes sigue siendo limitada y requiere mayor investigación, especialmente considerando la heterogeneidad biológica del HCC y la necesidad de biomarcadores predictivos de respuesta.

Importancia de estudiar el HCC en etapas tempranas

A pesar de los avances significativos en la caracterización molecular del HCC, impulsados por tecnologías ómicas como la genómica, transcriptómica y proteómica, el enfoque clínico y terapéutico sigue concentrándose principalmente en las etapas avanzadas de la enfermedad, cuando las opciones curativas como la resección quirúrgica o el trasplante hepático ya no son viables. El tratamiento se restringe a terapias sistémicas con beneficios modestos.¹³ La investigación actual sobre las vías oncogénicas en cada etapa del desarrollo tumoral promete transformar este panorama, facilitando estrategias de detección precoz y tratamientos más precisos y potencialmente curativos.¹⁴ En este contexto, la identificación de alteraciones moleculares clave en etapas tempranas de la carcinogénesis hepática es fundamental para avanzar hacia estrategias más eficaces de detección y tratamiento del HCC. La figura 2 ilustra tres vías oncogénicas centrales: p53, Keap1/Nrf2 y telomerasa, que desempeñan un papel crítico en el desarrollo del cáncer hepático. Estas vías involucran mecanismos moleculares de la progresión tumoral, y representan blancos terapéuticos prometedores para intervenciones más tempranas y dirigidas.

La vía de p53

La vía de p53 es una de las rutas más alteradas en el HCC, con mutaciones en el gen TP53 presentes en hasta 36% de los casos. Estas mutaciones comprometen funciones clave de p53 como la detención del

ciclo celular, la apoptosis y la senescencia, facilitando la progresión tumoral. Su inactivación, junto con la sobreexpresión de su regulador negativo MDM2, representa un eje crítico en la carcinogénesis hepática en contextos de daño crónico como infecciones virales o enfermedad metabólica.¹⁵ En consecuencia, restaurar la función de p53 mediante inhibidores de MDM2 (ASTX295 o HDM201) o terapias génicas (Ad-p53) se perfila como una estrategia prometedora para inducir muerte celular y frenar el avance del HCC,¹⁶ aunque aún no existen terapias específicas aprobadas para esta vía.

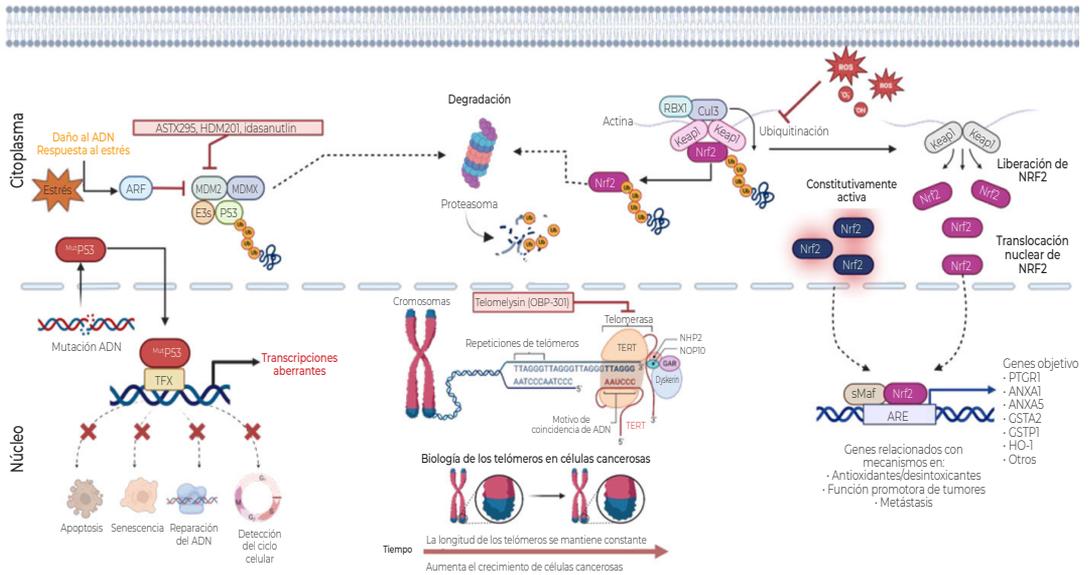
La vía de Keap1/Nrf2

La vía Keap1/Nrf2 desempeña un papel central en la respuesta celular al estrés oxidativo y su desregulación contribuye significativamente al desarrollo y progresión del HCC. En condiciones fisiológicas, el factor de transcripción Nrf2 es continuamente degradado por el sistema ubiquitina-proteasoma a través de su interacción con el complejo Keap1-Cul3-RBX1. Sin embargo, en presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), o por mutaciones en KEAP1 o NRF2, este control se pierde, lo que permite la acumulación nuclear persistente de Nrf2.¹⁷ Esta activación crónica favorece un programa transcripcional que promueve la supervivencia celular, la proliferación maligna, la resistencia a terapias y la evasión del sistema inmunológico. Entre los genes activados por Nrf2 destacan PTGR1, que protege contra el daño oxidativo,¹⁸ GCLC (subunidad catalítica de la glutamato-cisteína ligasa), clave en la síntesis de glutatión, y HO-1 (heme oxigenasa-1), involucrado en la degradación del hemo y con efectos citoprotectores. Estas funciones, si bien son adaptativas en contextos agudos de daño, pueden conferir ventajas tumorales cuando se activan de forma sostenida. Por ello, la vía Keap1/Nrf2 se considera un blanco atractivo para el desarrollo de terapias dirigidas en HCC.

Reactivación de la telomerasa

Durante la progresión del HCC, la reactivación de la telomerasa es un evento clave que permite a las células tumorales evadir la senescencia replicativa y

Figura 2. Alteraciones moleculares clave en la carcinogénesis hepática: Vías p53, Keap1/Nrf2 y telomerasa



La figura ilustra tres rutas fundamentales implicadas en la transformación maligna de los hepatocitos. A la izquierda, se muestra la vía de p53, donde mutaciones en TP53 (Mutp53) conducen a la pérdida de funciones tumorales como la apoptosis, reparación del ADN, detención del ciclo celular y senescencia, además de favorecer transcripciones aberrantes. A la derecha, se presenta la vía Keap1/Nrf2, donde el estrés oxidativo (ROS) impide la degradación de Nrf2 por el complejo Keap1-Cul3-RBX1, permitiendo su translocación al núcleo y la activación de genes dependientes del elemento ARE, implicados en la defensa antioxidante y la progresión tumoral. En el centro, se describe la reactivación de la telomerasa en células cancerosas mediante la subunidad catalítica TERT y su complejo con TERC, manteniendo la longitud de los telómeros y favoreciendo el crecimiento tumoral sostenido. Se describen los blancos terapéuticos de los inhibidores de los inhibidores ASTX295, HDM201, idasanutin (MDM2), OBP-301/telomelysin (telomerase). **Figura creada con:** <https://BioRender.com>

mantener un crecimiento sostenido. Este proceso ocurre principalmente a través de la sobreexpresión de la subunidad catalítica TERT (*telomerase reverse transcriptase*), que junto con el ARN guía TERC, restablece la longitud de los telómeros.¹⁹ Mutaciones en el promotor de TERT, frecuentes en etapas tempranas del HCC, favorecen su transcripción aberrante, lo que contribuye a la inmortalización celular y a la progresión tumoral. Por ello, la telomerasa representa un blanco terapéutico prometedor, y diversas estrategias como vectores virales oncolíticos dirigidos contra células con actividad telomerasa están en evaluación preclínica y clínica.²⁰

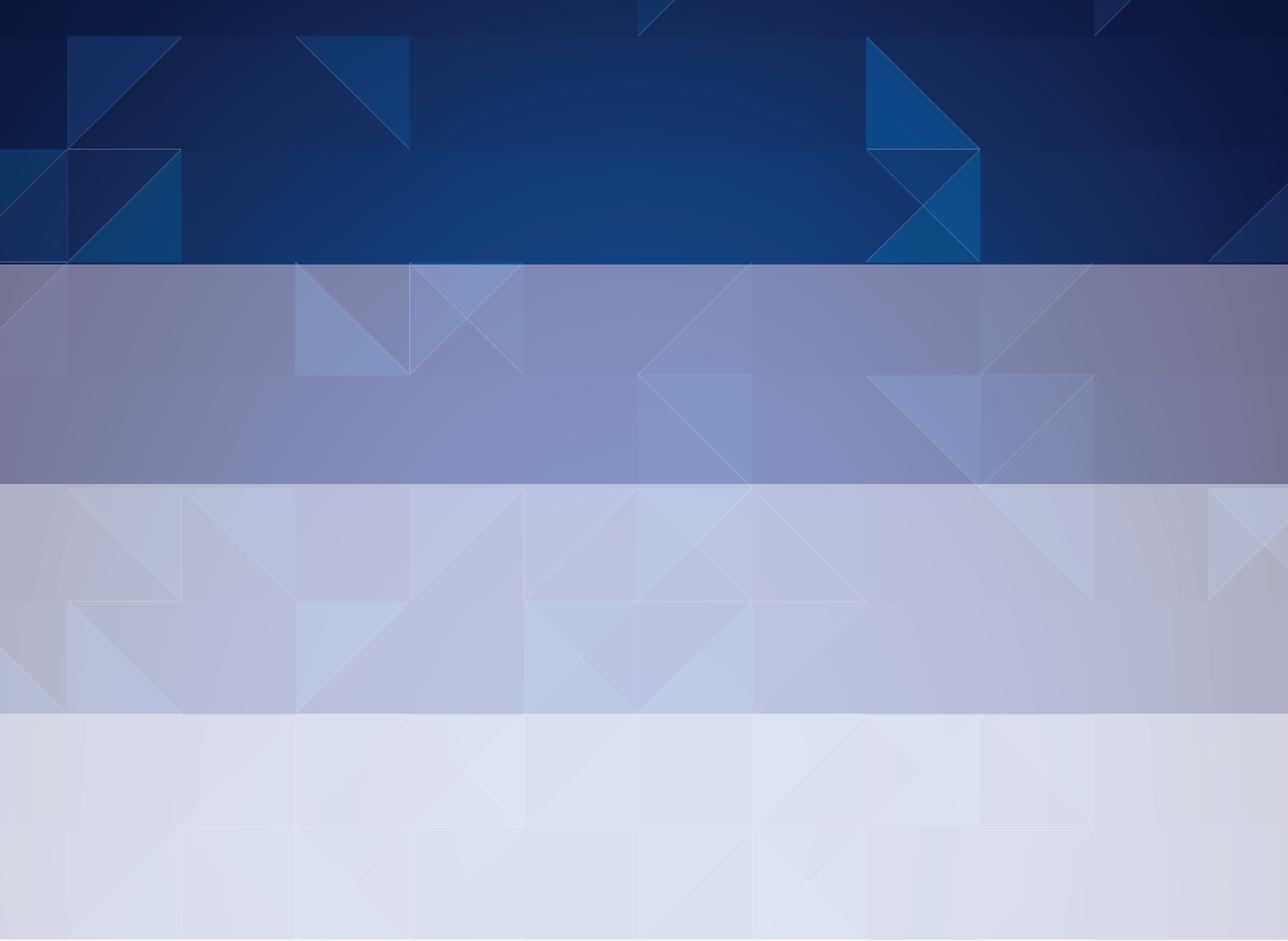
Conclusiones

El avance en la comprensión molecular del HCC ha permitido identificar vías oncogénicas clave como p53, Keap1/Nrf2 y la reactivación telomerasa que participan en distintas fases del proceso tumoral, desde la transformación inicial de los hepatocitos hasta la progresión metastásica y la resistencia a terapias. Este conocimiento ha revelado no sólo los mecanismos que impulsan la carcinogénesis hepática, sino también nuevas oportunidades para intervenir de manera más temprana, precisa y eficaz. La activación persistente de estas rutas refleja un entorno celular alterado que favorece la proliferación, evade la

muerte celular programada y sostiene el crecimiento tumoral, lo que las convierte en blancos terapéuticos altamente relevantes. Sin embargo, para que estos hallazgos se traduzcan en un impacto clínico real, es fundamental fomentar una colaboración activa y continua entre clínicos, biólogos moleculares y epidemiólogos. Sólo a través de este enfoque multidisciplinario será posible validar biomarcadores, identificar ventanas terapéuticas oportunas y diseñar intervenciones personalizadas que respondan tanto a la biología del tumor como al contexto del paciente. Este esfuerzo conjunto representa una vía prometedora para reducir la elevada mortalidad del HCC y transformar el abordaje actual hacia un modelo más preventivo, predictivo y curativo.

Referencias bibliográficas

1. Hwang SY, et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol* 2025; 31 (Suppl): S228-S254.
2. Chavez-Tapia NC, et al. Understanding the Role of Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2022; 9: 583-593.
3. Morales-Romero J, et al. Risk factors for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the Hispanic-Mexican population. *Rev Esp Salud Pública* 2023; 97.
4. Niu ZS, Niu XJ, et al. Wang, Genetic alterations in hepatocellular carcinoma: An update. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (41): 9069-9095.
5. Narsinh KH, et al. Hepatocarcinogenesis and LI-RADS. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43 (1): 158-168.
6. Zheng J, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther* 2025; 10 (1): 35.
7. Ebrahimi N, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2023; 80 (4): 104.
8. Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2010; 29 (36): 4989-5005.
9. Xin X, et al. The Role of TGF- β /SMAD Signaling in Hepatocellular Carcinoma: from Mechanism to Therapy and Prognosis. *Int J Biol Sci* 2024; 20 (4): 1436-1451.
10. Scialpi R, et al. New Hepatocellular Carcinoma (HCC) Primary Cell Cultures as Models for Exploring Personalized Anti-TGF- β Therapies Based on Tumor Characteristics. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (6).
11. Aoki T, Nishida N, Kudo M. Clinical Significance of the Duality of Wnt/ β -Catenin Signaling in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (2).
12. Matsumoto S, Kikuchi A. Wnt/ β -catenin signaling pathway in liver biology and tumorigenesis. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2024; 60 (5): 466-481.
13. Wu TK, et al. Hepatocellular carcinoma: Advances in systemic therapies. *F1000Res* 2024; 13: 104.
14. Chan YT, et al. Biomarkers for diagnosis and therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2024; 23 (1): 189.
15. Choudhary HB, Mandlik SK, Mandlik DS. Role of p53 suppression in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2023; 14 (3): 46-70.
16. Weng J, et al. Exploring the MRI and Clinical Features of P53-Mutated Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2024; 11: 1653-1674.
17. Guerrero-Escalera D, et al. Comparative subcellular localization of NRF2 and KEAP1 during the hepatocellular carcinoma development *in vivo*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2022; 1869 (5): 119222.
18. Sánchez-Rodríguez R, et al. Ptgr1 expression is regulated by NRF2 in rat hepatocarcinogenesis and promotes cell proliferation and resistance to oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 87-99.
19. Dong R, et al. Aberrant TERT expression: linking chronic inflammation to hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2025.
20. Zheng JH, et al. Develop a prognostic and drug therapy efficacy prediction model for hepatocellular carcinoma based on telomere maintenance-associated genes. *Front Oncol* 2025; 15: 1544173.



Capítulo 10

TACE y más en estadio BCLC B

10. TACE y más en estadio BCLC B

Dra. Eira Cerda Reyes

Jefa del Departamento de Investigación, Hospital Central Militar

Dra. Analí Guerrero Cotiño

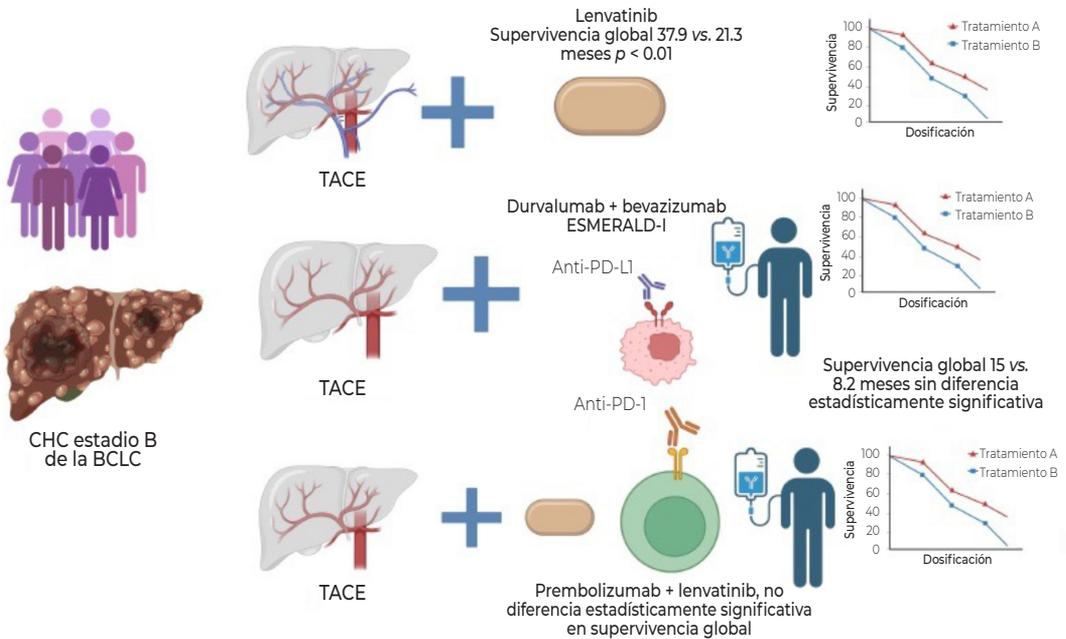
Adscrita a la Sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar

Dr. Alejandro Gutiérrez Atemis

Adscrito a la Sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar

Abstract gráfico

TACE y más en el estadio B de la BCLC



Introducción

Las terapias locorregionales incluyen la ablación percutánea, las terapias de embolización intraarterial y la radioterapia de haz externo (EBRT). La ablación percutánea térmica se realiza generalmente utilizando radiofrecuencia y microondas como fuente de energía

térmica. Las técnicas de embolización se basan en la vascularización predominantemente arterial del carcinoma hepatocelular (CHC) e incluyen la embolización transarterial blanda (ETA), la quimioembolización transarterial (TACE) convencional (cTACE), la TACE con microesferas liberadoras de fármacos (DEB-TACE) y la

radioterapia interna selectiva (SIRT), también llamada radioembolización transarterial. La embolización transarterial (TAE) produce daño isquémico en las células tumorales tras la oclusión de las arterias que irrigan el tumor.¹²

La eficacia de la TACE podría verse afectada por la carga tumoral, la función hepática, la cirrosis hepática y otros factores, con una mediana de supervivencia global (SG) de 19-37 meses. Si bien la TACE reduce rápidamente la carga tumoral, también puede inducir hipoxia del entorno tumoral, lo que conduce a la sobreexpresión de HIF-1/2 α y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), además de promover la angiogénesis y la metástasis intrahepática tumoral.³

La TACE puede regular la apoptosis de las células tumorales e inhibir su proliferación, pero también puede modificar el microambiente tumoral, por lo que es necesario combinar la terapia dirigida con inmunoterapia para mejorar aún más la eficacia terapéutica.⁴

La justificación de la TACE radica en potenciar aún más la destrucción de células tumorales mediante la administración local de agentes quimioterapéuticos emulsionados con lipiodol en cTACE o cargados dentro de las microesferas embolizantes en DEB-TACE. Las microesferas utilizadas en SIRT están hechas de resina, vidrio o ácido poliláctico, contienen isótopos radiactivos (itrio 90, un emisor beta puro, o holmio 166, un emisor beta y gamma) y actúan como fuentes internas de radiación con un efecto isquémico mínimo.⁵

Terapias locorregionales: TACE

Como se mencionó, las técnicas de embolización incluyen TAE, cTACE y DEB-TACE. La cTACE mejoró la SG en comparación con la mejor atención de apoyo en dos estudios clínicos aleatorizados. Un metanálisis que incluyó siete ensayos con un grupo de control y TAE o cTACE como grupo experimental demostró un beneficio de la intervención a los 2 años. Con el respaldo de esta evidencia, la cTACE se ha considerado desde entonces el tratamiento estándar para pacientes en la etapa intermedia y para

aquellos en etapas anteriores que no eran candidatos para cirugía o ablación térmica.⁶

La DEB-TACE permite una mejor estandarización de la técnica, y las concentraciones plasmáticas máximas más bajas de doxorubicina pueden reducir sus efectos tóxicos. Sin embargo, dos estudios retrospectivos han informado un mayor riesgo de lesión hepática y biliar después de la DEB-TACE en comparación con la cTACE. A pesar de las diferencias entre las técnicas, los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado superioridad de la DEB-TACE frente a la cTACE.^{7,8} Este efecto no se explicó por un rendimiento subóptimo ni por la selección de pacientes. Por ejemplo, en un ensayo, se observó una respuesta completa en 70.6% de los pacientes con cTACE frente a 51.5% con DEB-TACE. En otro, la mediana de SG fue de 19.6 meses con cTACE comparado con 20.8 meses con DEB-TACE (HR: 1.11; $p = 0.64$). Los resultados de estudios individuales se han confirmado en un metaanálisis que incluyó a 1,449 pacientes de cuatro estudios aleatorizados y ocho observacionales, lo que confirma la ausencia de superioridad de DEB-TACE sobre cTACE en términos de respuesta tumoral y supervivencia. Un análisis farmacoeconómico indica que el mayor coste de DEB-TACE en comparación con cTACE puede compensarse con una estancia hospitalaria más corta y una mejor calidad de vida.^{9,10}

Ningún RCT ha demostrado la superioridad de la TACE o la DEB-TACE en comparación con la TAE. Además, cinco metaanálisis de ensayos que comparan la TACE con la TAE no han mostrado diferencias en la SG. Cabe destacar que no se encontró evidencia de heterogeneidad en ninguno de los puntos temporales evaluados, no se detectó sesgo de publicación y la restricción del análisis a estudios de alta calidad o la exclusión de cada artículo una vez no modificaron los resultados. Los análisis de puntuación de propensión tampoco han demostrado una diferencia en los resultados entre TAE y TACE (cTACE o DEB-TACE) en términos de tasa de respuesta, SG, supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia libre de trasplante. Además, un ensayo clínico aleatorio de DEB-TACE frente a TAE con las mismas

partículas (con o sin doxorubicina) no mostró diferencias en la tasa de eventos adversos (38% para TAE vs. 40% para DEB-TACE), SLP (mediana 6.2 frente a 2.8 meses; HR 1.36; $p = 0.11$) y SG (19.6 vs. 20.8 meses; HR 1.11; $p = 0.64$). Dicho esto, cTACE y DEB-TACE añaden coste y complejidad, y un metaanálisis de ensayos clínicos mostró un mayor riesgo de eventos adversos graves. Eventos adversos con TACE (cTACE o DEB-TACE) vs. TAE (RR = 1.33, 1.03-1.73, $p = 0.03$) y ninguna diferencia en la tasa de supervivencia a 2 años (RR 0.88, 0.74-1.06, $p = 0.18$).¹¹

En grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) de TACE en pacientes con CHC BCLC A y B, las tasas de respuesta varían entre 36-42%, y la mediana de supervivencia global oscila entre 19-31 meses.¹²

La terapia sistémica combinada, predominantemente en pacientes con CHC BCLC C, se asocia con tasas de respuesta de hasta 30% y una mediana de supervivencia de hasta 21 meses. La respuesta objetiva es un marcador pronóstico independiente de supervivencia después de las terapias intraarteriales. Los pacientes que responden al tratamiento tienen una reducción de 42-59% en el riesgo de muerte en comparación con los que no responden. Los pacientes con una mejor respuesta general, o respuesta completa, tienen el mejor pronóstico, seguidos de aquellos con respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva.¹³

TACE más terapias sistémicas

En los ensayos clínicos que han demostrado el beneficio de las combinaciones de inmunoterapia sistémica, la SG fue similar en aquellos que se sometieron a TACE en comparación con aquellos que no, pero los criterios de elegibilidad excluyen a aquellos con estado funcional ECOG o función hepática alterados.¹²

El deterioro de la función hepática después de la TACE perjudica el pronóstico. Después de cada sesión de TACE, la función hepática se deteriora de *Child-Pugh* clase A a B en 9-14% y de ALBI grado 1 a 2 en 18-21%.

La función hepática es un factor pronóstico importante para la terapia sistémica, y el deterioro de la función hepática asociado con la TACE repetida

puede impedir el beneficio de la terapia sistémica posterior. Por tanto, la preservación de la función hepática es un tema importante en la secuenciación de la terapia intraarterial y sistémica.¹²

Mientras tanto, los resultados tras la terapia sistémica han mejorado significativamente en los últimos años. Entre 90 pacientes con cirrosis *Child-Pugh* A en estadio intermedio (*Child-Pugh* con 7 puntos) tratados con lenvatinib o cTACE y emparejados por puntuación de propensión, aquellos tratados con lenvatinib presentaron una mediana de SSP (mediana de 16.0 frente a 3.0 meses; $p < 0.001$) y una SG (mediana de 37.9 frente a 21.3 meses; $p < 0.01$) más prolongadas. Se están realizando 574 ECA que comparan la TACE con la terapia sistémica.¹⁴

Dos ECA compararon la radioterapia de haz externo (sola o en combinación con TACE) con la terapia sistémica o con la combinación de radioterapia de haz externo más terapia sistémica en pacientes con invasión vascular macroscópica.¹⁴

En un ECA unicéntrico de fase II, 90 pacientes sin tratamiento previo con invasión de la vena porta fueron aleatorizados a sorafenib o TACE (cada 6 semanas) más radioterapia de haz externo hipofraccionada (dentro de las 3 semanas posteriores a la primera TACE), con un criterio de valoración principal de la tasa de SSP a las 12 semanas, según una revisión independiente utilizando los criterios RECIST v1.1. La TACE + RT resultó en una mejora de la tasa de SSP a las 12 semanas (86.7% frente a 34.3%; $p < 0.001$). Mayor tasa de respuesta a las 24 semanas (33.3% frente a 2.2%; $p < 0.001$), mayor TTP (mediana 31.0 frente a 11.7 semanas, $p < 0.001$) y mayor SG (mediana 55 vs. 43 semanas; $p = 0.04$).¹⁴

Los pacientes se encontraban principalmente en estadio C de la BCLC (84%) y 74% presentó invasión vascular (63% presentó un trombo tumoral en las ramas de primer orden o en el tronco principal de la vena porta). La adición de radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) se asoció con una mejora de la SG (mediana: 15.8 vs. 12.3; HR: 0.77; p unilateral = 0.0554). En un análisis multivariable planificado previamente, además del estado funcional, la puntuación *Child-Pugh*, la presencia de enfermedad

extrahepática y el grado de invasión vascular, la adición de SBRT se asoció con una mejora de la SG (HR: 0.72; IC de 95%: 0.52-0.99; *p* bilateral = 0.042). La SSP mejoró con la adición de SBRT (mediana: 9.2 frente a 5.5 meses; IC de 95 %: 0.40-0.75; HR: 0.55; *p* bilateral = 0.0001) y no se observaron diferencias en la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior en la clasificación de los CTC (47% frente a 42%, *p* = 0.52). Estos resultados respaldan la seguridad y la posible eficacia de la combinación de SBRT y sorafenib en este contexto, aunque las salvedades en torno al único ensayo aleatorizado impiden una recomendación formal.¹⁵

Múltiples ECA que investigan la combinación de TACE y sorafenib u otros inhibidores tirosinasa (TKI) frente a TACE sola no han demostrado un beneficio en la supervivencia por la adición de dichos agentes sistémicos a pacientes elegibles para embolización.¹⁶ Recientemente, el ensayo TACTICS, que incluyó a 55% de pacientes en estadio intermedio, mostró una mejora en la SSP específica de TACE con TACE más sorafenib frente a TACE sola (mediana de 22.8 y 13.5 meses, respectivamente) y ningún beneficio significativo en la SG (mediana de 36.2 vs. 30.8 meses, respectivamente). En la SSP específica de TACE, utilizando los criterios RECICL, la progresión se definió como la incapacidad de un paciente para seguir recibiendo o beneficiándose de TACE por razones que incluían la progresión tumoral intrahepática (aumento de 25% del área viable). En las cinco lesiones hepáticas más grandes se observó la aparición de invasión vascular macroscópica o enfermedad extrahepática, pero no la aparición de nuevas lesiones intrahepáticas.

La sustituibilidad de la SSP específica de la TACE para la SG no está ampliamente confirmada y, por tanto, no se pueden hacer recomendaciones de tratamiento basadas en los resultados del ensayo TACTICS. En un metaanálisis de 27 estudios, en su mayoría no comparativos ni aleatorizados, la TACE más sorafenib resultó en un TTP más prolongado y una mayor tasa de control de la enfermedad, pero sin una diferencia significativa en la SG. En el ensayo clínico

aleatorizado de fase III LAUNCH (*n* = 338), se observó una mejora de la SG con lenvatinib más TACE en comparación con lenvatinib solo (17.8 vs. 11.5 meses, HR 0.45; *p* < 0.001), pero estos eran pacientes elegibles para terapia sistémica, generalmente en la etapa avanzada (72% con invasión de la vena porta, 55% con enfermedad extrahepática).¹⁷

El ensayo doble ciego de fase III EMERALD-1 cumplió su criterio principal de valoración: una mejoría de la SSP en pacientes elegibles para TACE tratados con TACE más durvalumab y bevacizumab frente a TACE más placebo. Se reclutaron 607 pacientes independientemente del tamaño y número del tumor, siempre que todas las lesiones pudieran tratarse en un periodo de 16 semanas. En el análisis final de la SSP, tras una mediana de seguimiento de 17.4 meses en el grupo de combinación, el HR para la SSP fue de 0.77 (IC de 95%: 0.61-0.98), con una mediana de SSP (según RECIST v1.1 mediante una revisión central independiente y ciega) de 15 meses para TACE más durvalumab y bevacizumab y de 8.2 meses para TACE más placebo. El análisis provisional se realizó simultáneamente, pero la SG no mostró diferencias estadísticamente significativas, y el ensayo está en curso para su análisis final.¹⁸

El ensayo doble ciego de fase III LEAP-012 también cumplió su criterio de valoración principal: una mejoría de la SSP en pacientes elegibles para TACE tratados con TACE más pembrolizumab y lenvatinib frente a TACE más placebo. Se reclutaron 608 pacientes siempre que todas las lesiones pudieran tratarse con TACE en una o dos sesiones. En el análisis final de la SSP, tras una mediana de seguimiento de 25.6 meses en el grupo de combinación, el HR para la SSP fue de 0.66 (IC de 95%: 0.51-0.84), con una mediana de SSP (según RECIST v1.1 mediante una revisión central independiente y ciega) de 14.6 meses para TACE más pembrolizumab y lenvatinib, y de 10 meses para TACE más placebo. Con sólo alrededor de 30% de eventos de muerte, la SG no fue estadísticamente diferente (HR 0.80; IC de 95%: 0.57-1.11) y el ensayo está en curso para el análisis final de la SG.^{19,20}

Conclusiones

De acuerdo con la Guía Europea del Manejo del Carcinoma Hepatocelular, en pacientes en estadio intermedio con una carga tumoral elevada, la terapia intraarterial (TACE/TAE o SIRT) no debe combinarse con terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).

No existe evidencia suficiente para recomendar la combinación de la terapia intraarterial (TACE/TAE o SIRT) con inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.

Actualmente, se encuentran en desarrollo ensayos clínicos aleatorizados con terapias locorregionales y terapias sistémicas (inmunoterapia).

Referencias bibliográficas

1. Llovet JM, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1734-1739.
2. Lo CM, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35 (5): 1164-1171.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37 (2): 429-442.
4. Lammer J, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 (1): 41-52.
5. Guiu B, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56 (3): 609-617.
6. Monier A, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol* 2017; 27 (4): 1431-1439.
7. Sacco R, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22 (11): 1545-1552.
8. Goleri R, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs. conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111 (2): 255-264.
9. Van Malenstein H, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011; 34 (7): 368-376.
10. Gjoreski A, et al. Single-center randomized trial comparing conventional chemoembolization versus doxorubicin-loaded polyethylene glycol microspheres for early- and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2021; 30 (3): 258-266.
11. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48 (6): 571-577.
12. Cao F, et al. The efficacy of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2021; 11: 783480.
13. Wang B, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol* 2008; 49 (5): 523-529.
14. Liu J, et al. Comprehensive treatment of trans-arterial chemoembolization plus lenvatinib followed by camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma patients. *Front Pharmacol* 2021; 12: 709060.
15. Teng Y, et al. A retrospective Study on therapeutic Efficacy of transarterial chemoembolization combined with immune checkpoint inhibitors plus Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21-29.
16. Ju S, et al. Apatinib plus camrelizumab with/without chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a real-world experience of a single center. *Front Oncol* 2021; 11: 835889.
17. Zheng L, et al. Efficacy and safety of TACE combined with sorafenib plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of intermediate and advanced TACE-refractory hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 609322.
18. Lencioni Riccardo KM, Erinjeri J, Qin S, et al. EMERALD-1: a phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *J Clin Oncol* 2024; 42 (LBA432).
19. Llovet J, et al. Transarterial chemoembolization with or without lenvatinib + pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Phase III LEAP-012 study. *Ann Oncol* 2024; 35 (suppl2): 1-72. <https://doi.org/10.1016/annonc/annoncl623>.
20. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2025; 82 (j): 315-374.



Capítulo 11

Esquemas de segunda y tercera línea en carcinoma hepatocelular

II. Esquemas de segunda y tercera línea en carcinoma hepatocelular

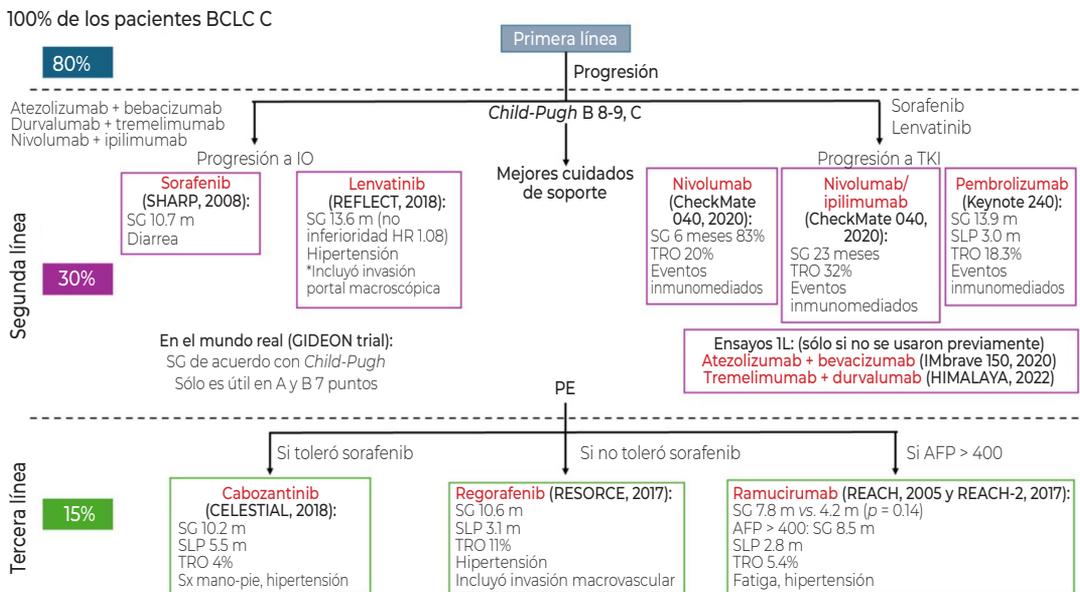
Dr. Alejandro Noguez Ramos

Oncólogo Médico, Oncólogo Gastrointestinal, Jefe de Investigación, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Dra. Gabriela Estefanía Aguilar Guerrero

Residente de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México

Abstract gráfico



AFP: Alfafetoproteína; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System; HR: Hazard Ratio; IO: Inmunoterapia; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TKI: Inhibidor de tirosin-quinasa; TRO: Tasa de respuesta objetiva.

Introducción

Para aquellos pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado candidatos a terapia sistémica, es decir, aquellos BCLC-C (invasión vascular o metástasis a distancia con estado funcional y hepático preservado), el pronóstico ha dado un giro de 180 grados en la última década, evolucionando de una

supervivencia de 7 meses con placebo a 19.2 meses con inmunoterapia.^{1,2}

En primera línea, en el año 2008 se publicó el estudio SHARP que mostró evidencia positiva para el uso de sorafenib, un inhibidor multiquinasa, posicionándolo como estándar de tratamiento por más de una década. Se demostró una supervivencia global

(SG) de 10.7 meses y un tiempo a la progresión radiográfica (TPR) de 5.5 meses.³ Posteriormente, el estudio REFLECT mostró la no inferioridad de lenvatinib en comparación con sorafenib como primera línea de tratamiento.⁴

En el 2025, la inmunoterapia ha reemplazado al sorafenib o lenvatinib como la terapia de primera línea; el estudio IMbrave150 en el 2020, comparó la combinación de atezolizumab con bevacizumab contra sorafenib, mostrando una SG de 19.2 meses, supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.9 meses, con eventos adversos grado 3 y 4 en 43% de la población, principalmente hipertensión.⁵ Otra alternativa incluye la doble inmunoterapia; durvalumab con tremelimumab mostró beneficio en el estudio HIMALAYA del año 2022. Este estudio de superioridad confirmó en el brazo experimental una SG de 16.43 meses y SG a 36 meses de 30.7%.⁶

Recientemente, el estudio CheckMate 9DW mostró que la combinación de nivolumab e ipilimumab en primera línea brindaron una SG de 23.7 meses, tasa de respuesta objetiva (TRO) 36% y duración de la respuesta de 30.4 meses.⁷

Aproximadamente 20-30% de los pacientes llegan a tratamiento de segunda línea después de la progresión. Las opciones de tercera línea son aún

más limitadas y sólo un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor de 10-15%) llega a esta línea.^{8,9}

En México, la disponibilidad de las terapias es limitada. Por ejemplo, el esquema de durvalumab y tremelimumab no se encuentra en el sector público. En la tabla 1 se muestra la disponibilidad de otros fármacos.

Segunda línea

El tratamiento de segunda línea se deberá basar en:⁹

- El esquema que se administró en la primera línea, ya sea inhibidor de tirosin-quinasa (sorafenib o lenvatinib) o inmunoterapia (atezolizumab + bevacizumab o durvalumab + tremelimumab o nivolumab + ipilimumab).
- La tolerancia a la línea de tratamiento previa.
- El estado funcional a la progresión.
- El estado de la función hepática a la progresión.
- Comorbilidades.
- La alfa-fetoproteína a la progresión.
- Y por supuesto, en países como México, a la disponibilidad de los tratamientos en cada institución.

Después de la progresión a inmunoterapia

Hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados fase 3 de pacientes que progresan a una primera línea con inmunoterapia, por lo que la evidencia

Tabla 1. Disponibilidad de fármacos en sector público y privado en México

Tratamiento para carcinoma hepatocelular	IMSS	ISSSTE	Institutos nacionales	ISSEMYM	Hospitales privados
Sorafenib	✓	✓	✓	✓	✓
Lenvatinib	✓	✓	✓		✓
Atezolizumab + bevacizumab		✓	✓	✓	✓
Durvalumab + tremelimumab					✓
Pembrolizumab			✓	✓	✓
Nivolumab			✓	✓	✓
Cabozantinib		✓	✓	✓	✓
Regorafenib	✓	✓		✓	✓
Ramucirumab					✓

Esta tabla está basada en una encuesta anónima hecha en 2-3 oncólogos médicos de cada centro y no debe considerarse información oficial.

es traspolada de los estudios de inhibidores de tirosin-quinasa en primera línea.

• **Sorafenib.** En el 2008 se publicó el estudio SHARP que posicionó durante más de 10 años al sorafenib como primera línea de tratamiento. Dentro de las características relevantes de la población, la edad media fue 64.9 años, 87% género masculino, 82% con una etapa Barcelona C, 95% sumaban un *Child-Pugh A*, 36% presentaban invasión vascular macroscópica y 53% diseminación extrahepática. El objetivo de este estudio fue la SG y el TPR, siendo ambos positivos con SG de 10.7 meses y TPR 5.5 meses para el brazo de sorafenib. Se reportaron eventos adversos en 80% de los pacientes del brazo experimental, tales como diarrea, pérdida de peso, reacciones cutáneas mano-pie, alopecia, anorexia y cambios en la voz. La incidencia de eventos adversos serios fue de 52%: hepáticos 11%, hemorrágicos 9%, cardíacos 3% y renales < 1%. La tasa de discontinuación fue de 38%, principalmente por diarrea y fatiga, y 26% requirieron descenso de dosis.³ En 2009 se publicó el ensayo Asia-Pacific, un estudio fase III y aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad del sorafenib en pacientes con enfermedad avanzada y metastásica en primera línea de la región Asia-Pacífico. Se demostró una SG de 6.5 meses, TPR de 2.8 meses, con reacción mano-pie G3-4 en 10.7%, diarrea G3-4 6.0% y fatiga G3-4 en 3.4%. Se confirmó entonces la utilidad y tolerancia de este tratamiento en la población de la región Asia-Pacífico.¹⁰

El estudio GIDEON (*Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma [HCC] and Of its treatment with sorafenib*) es un estudio prospectivo sin intervención que evaluó la seguridad del sorafenib en pacientes con CHC no reseca-ble en la vida real, que incluyó también pacientes con *Child-Pugh B*, quienes habían sido excluidos de los ensayos previos. Se demostró que los desenlaces en aquellos pacientes con *Child-Pugh B*, y según los puntajes asignados (B7, B8, B9) son peores que en los pacientes con un C-P A. Se evaluaron 1,571 pacientes, 61% con estado *Child-Pugh A* y 23% con *Child-Pugh B*. El 74% de los pacientes recibió 800 mg al día de sorafenib; sin embargo, la media de duración en

quienes tenían un *Child-Pugh B* fue de 8.6 semanas vs. 13.7 semanas en los *Child-Pugh A*, y fue disminuyendo según aumentaba el puntaje *Child-Pugh*: B7 9.0 semanas, B8 8.5 semanas y B9 de 6.7 semanas.¹¹

La incidencia de eventos adversos fue comparable entre los pacientes con *Child-Pugh A* y B (84 y 89%, respectivamente); sin embargo, fueron más prevalentes en aquellos con puntajes B8 y B9 vs. B7 (91, 89 y 87%, respectivamente). Los eventos más comúnmente reportados en todos los subgrupos fueron diarrea, reacciones mano-pie y fatiga. En el análisis de intención-a-tratar la SG fue mayor en los pacientes con *Child-Pugh A* (13.6 meses) vs. *Child-Pugh B* (5.2 meses). En los pacientes *Child-Pugh B7* la SG fue de 6.2 meses, aunque considerablemente mejor que en aquellos *Child-Pugh B8* 4.8 meses y B9 3.7 meses. La tendencia fue similar de acuerdo con la etapa BCLC, los pacientes C-P A BCLC B con SG de 19.5 meses vs. C-P B BCLC B con SG de 10.0 meses.¹²

• **Lenvatinib.** La evidencia del uso de lenvatinib en el tratamiento de CHC no reseca-ble se evidenció en el estudio REFLECT de 2008. En este ensayo clínico de no inferioridad se incluyeron 954 pacientes a recibir lenvatinib a 12 mg/día o sorafenib. El objetivo primario fue la SG, con un margen de no inferioridad establecido en 1.08.

Se demostró una SG para el brazo de lenvatinib de 13.6 meses y de 12.3 meses para sorafenib. Los eventos adversos más comunes asociados al lenvatinib fueron los esperados: hipertensión 42%, diarrea 39% y pérdida de peso 31%.⁴

Después de la progresión inhibidores de tirosin-quinasa

Se han hecho hipótesis acerca de la efectividad de la inmunoterapia en estos pacientes, demostrando niveles significativos de linfocitos infiltrantes de tumor. Se ha evaluado el rol de los inhibidores de puntos de control en el tratamiento del CHC, tanto el primera línea, como en las líneas posteriores. En el caso de pacientes que hayan recibido primera línea con algún inhibidor de tirosin-quinasa con progresión al mismo, es razonable utilizar esquemas con inmunoterapia de primera línea.^{13,14}

- **Tremelimumab-durvalumab.** En la actualidad el tratamiento de primera línea tiene como estándar la inmunoterapia. El esquema de tremelimumab + durvalumab se estudió en el ensayo HIMALAYA del 2022, con una actualización en el 2024. Este estudio fase III, que aleatorizó pacientes sin tratamiento sistémico previo, reportó una SG a 48 meses de 25.2 vs. 15.1% en el brazo control con sorafenib. A pesar de estar aprobado en primera línea, es razonable el uso de esta combinación en los pacientes que hayan progresado a sorafenib.⁶

- **Atezolizumab-bevacizumab.** De igual forma, la combinación de inmunoterapia con antiangiogénico está aprobada en primera línea; sin embargo, los pacientes que hayan recibido TKI en este contexto, podrían ser candidatos a recibir la combinación en línea posterior. Este esquema se estableció como estándar posterior a la publicación del estudio IMbrave150 en el 2020. Este estudio demostró SG a los 12 meses de 67.2%, SLP de 6.8 meses, SG 19.2 meses, asociando eventos adversos grado 3 y 4 en 56.5% de la población, principalmente hipertensión.⁵

- **Nivolumab.** Yau y cols. publicaron en el 2020 el estudio Fase I/II CheckMate 040, incluyendo pacientes con CHC avanzado que hubieran recibido al menos 1 línea previa de tratamiento sistémico, con escala *Child-Pugh* A o B7. Se les administró vivolumab 3 mg/kg, obteniendo una TRO 20% y SG a 6 meses de 83% y a 9 meses de 74%. De estos, 25% presentó eventos adversos en grado 3-4. En este estudio el estado de PD-L1 no se asoció con la respuesta. En el subgrupo de *Child-Pugh* B la TRO fue de 10% y TCE 55%, con SG de 7.6 meses, siendo mayor en quienes no habían recibido sorafenib previo (SG 9.8) vs. los que sí habían recibido (SG 7.3).¹⁵

- **Nivolumab-ipilimumab.** En el mismo ensayo clínico CheckMate040 se evaluó la combinación ipilimumab + nivolumab. En el brazo que recibió la dosis de nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de nivolumab a dosis estándar de 240 mg por 2 semanas, se reportó una TRO 32%, TCE 54% y SG 23 meses. Concerniente a la seguridad, 37% experimentó algún evento adverso grado 3-4, aunque sólo 5% discontinuó la terapia.

Los eventos más comunes fueron *rash* 35%, insuficiencia suprarrenal 18%, alteraciones tiroideas 22%, colitis y neumonitis 10%, así como reacciones infusionales en 8%.¹⁶

- **Pembrolizumab.** El estudio Keynote-224 es un estudio no aleatorizado fase 2 que evaluó pacientes con progresión a sorafenib a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas como tratamiento de segunda línea. Se reportó una TRO 17%, TCE 62% y 73% de los pacientes con alguna toxicidad. Dos años después de esta publicación, se publicó en el año 2020 el estudio Keynote-240, que comparó pembrolizumab contra placebo en pacientes con CHC que recibieron sorafenib en primera línea. En este estudio la SG en el brazo experimental fue de 13.9 meses y la SLP de 3.0 meses, aunque no se alcanzó la significancia estadística. La TRO fue de 18.3% para el grupo de pembrolizumab, con un delta de 14% vs. placebo, presentándose eventos adversos grado 3-4 en 53% de los pacientes.^{17,18}

Opciones en tercera línea

Cabozantinib

Aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration* [Administración de Alimentos y Medicamentos]) en el 2011, se trata de un inhibidor multiquinasa que incluye VEGFR, MET y AXL. La sobreexpresión de MET se ha asociado a resistencia al sorafenib. En el estudio fase III del 2018, CELESTIAL la SG demostrada fue de 10.2 meses, con una SLP de 5.5 meses y TRO de 4%. Se reportaron eventos adversos grado 3 y 4 en 68%, principalmente síndrome de mano pie (17%), hipertensión (16%), elevación AST (12%), fatiga (10%) y diarrea (10%). El 62% requirieron reducción de dosis y la tasa de discontinuación fue de 16%.¹⁹

Regorafenib

El mecanismo de acción de regorafenib es similar al del sorafenib; sin embargo, con mayor acción en la vía VEGF. El nombre comercial es Stivarga® y fue aprobado por la FDA el 27 de septiembre de 2012. El estudio RESORCE se publicó en 2017, con una población de 573 pacientes que progresaron después de la primera línea con sorafenib, incluyendo pacientes *Child-Pugh* A únicamente. Los resultados

favorecieron el uso de regorafenib, con una SG de 10.6 meses, SLP de 3.1 meses y una TRO de 11%. Respecto a las toxicidades, 93% presentó algún evento adverso, siendo el más común en el grado 3 y 4 la hipertensión (15%). En un análisis subsecuente del estudio RESORCE se evaluó la secuencia de sorafenib y regorafenib. La supervivencia media fue de 26 meses en los pacientes que recibieron segunda línea con regorafenib y de 19 meses en quienes recibieron placebo en segunda línea.²⁰ El beneficio del regorafenib fue independiente de la última dosis de sorafenib (800 mg vs. < 800 mg) y del tiempo a la progresión posterior al regorafenib. En este mismo análisis los pacientes que tomaron previamente < 800 mg al día de sorafenib experimentaron tasas más altas de eventos adversos en comparación con los que tomaron 800 mg de sorafenib. Se puede concluir que quienes recibieron sorafenib a dosis completa tienen mejor tolerancia al regorafenib.²¹

Ramucirumab

El ramucirumab fue aprobado por la FDA en abril de 2014, y se comercializa con el nombre de Cyramza®. Es un anticuerpo monoclonal recombinante con alta afinidad para VEGFR-2. En el estudio REACH del año 2015 se aleatorizaron 565 pacientes en líneas posteriores a dos brazos: ramucirumab 8 mg/kg cada 2 semanas y placebo. En el desenlace de SG por ITT no se demostró superioridad (9.2 vs. 7.6 meses con $p = 0.14$). En el subgrupo de los pacientes con alfa-fetoproteína (AFP) > 400 ng/mL el beneficio de la SG fue de 7.8 meses vs. 4.2 meses con placebo, estadísticamente significativo con $p = 0.006$.²² Debido a estos resultados se realizó el ensayo REACH-2, que incluyó

292 pacientes con AFP > 400 ng/mL. En el brazo de ramucirumab la SG fue de 8.5 meses vs. 7.3 meses en el brazo placebo ($p = 0.020$). A pesar de que se demostró un beneficio en SG con un delta de 1.2 meses, fue menor que el sugerido en el subgrupo del REACH de 3.6 meses. El desenlace de SLP fue también positivo para ramucirumab, con 2.8 meses vs. 1.6 meses. Las toxicidades presentadas fueron responsables de una tasa de discontinuación de 11%, principalmente asociado a fatiga (27%), edema periférico (25%), hipertensión (25%), sangrado (24%) e hiporexia (23%).²³ Finalmente se realizó un análisis conjunto de los estudios REACH y REACH-2, incluyendo pacientes con AFP > 400 ng/mL, corroborando la información previa. Se confirmó una SG de 8.1 meses y una TRO de 5.4%.²⁴ (Tabla 2.)

Terapias locales

Con menor evidencia, pero destacable en los países de recursos más limitados, se pueden considerar las terapias locales, particularmente en escenarios BCLC C por involucro vascular, sin involucro extrahepático y tumores menores de 7 cm. Cabe mencionar que esta terapia no es estándar al no existir ensayos clínicos fase III; sin embargo, en contexto de recursos limitados, la SBRT ha mostrado que en pacientes con BCLC C se alcanzan tasas de control local a 2 años entre 80-90% y supervivencia global a 2 años entre 60-80%, con dosis entre 40-56 Gy.^{25,26,27}

Puntos clave para recordar

- Aproximadamente 20-30% de los pacientes llegan a tratamiento de segunda línea después de la progresión, mientras que 10-15% a una tercera línea.

Tabla 2. Resumen de ECA en tercera línea

Estudio	Fase	N	Brazos	C-P	SG	SLP	TRO	% discontinuación	EA
RESORCE	III	573	Regorafenib vs. placebo	A	10.6 vs. 7.8	3.9 vs. 1.5	11 vs. 4	10%	93%, G3-4, 50%
CELESTIAL	III	707	Cabozantinib vs. placebo	A	10.2 vs. 8.0	5.2 vs. 1.9	4 vs. 1	16%	52%, G3-4, 17%
REACH-2	III	393	Ramucirumab vs. placebo	A	8.5 vs. 7.3	2.8 vs. 1.6	5 vs. 1	11%	11%

C-P: Child-Pugh; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TRO: Tasa de respuesta objetiva; EA: Eventos adversos.

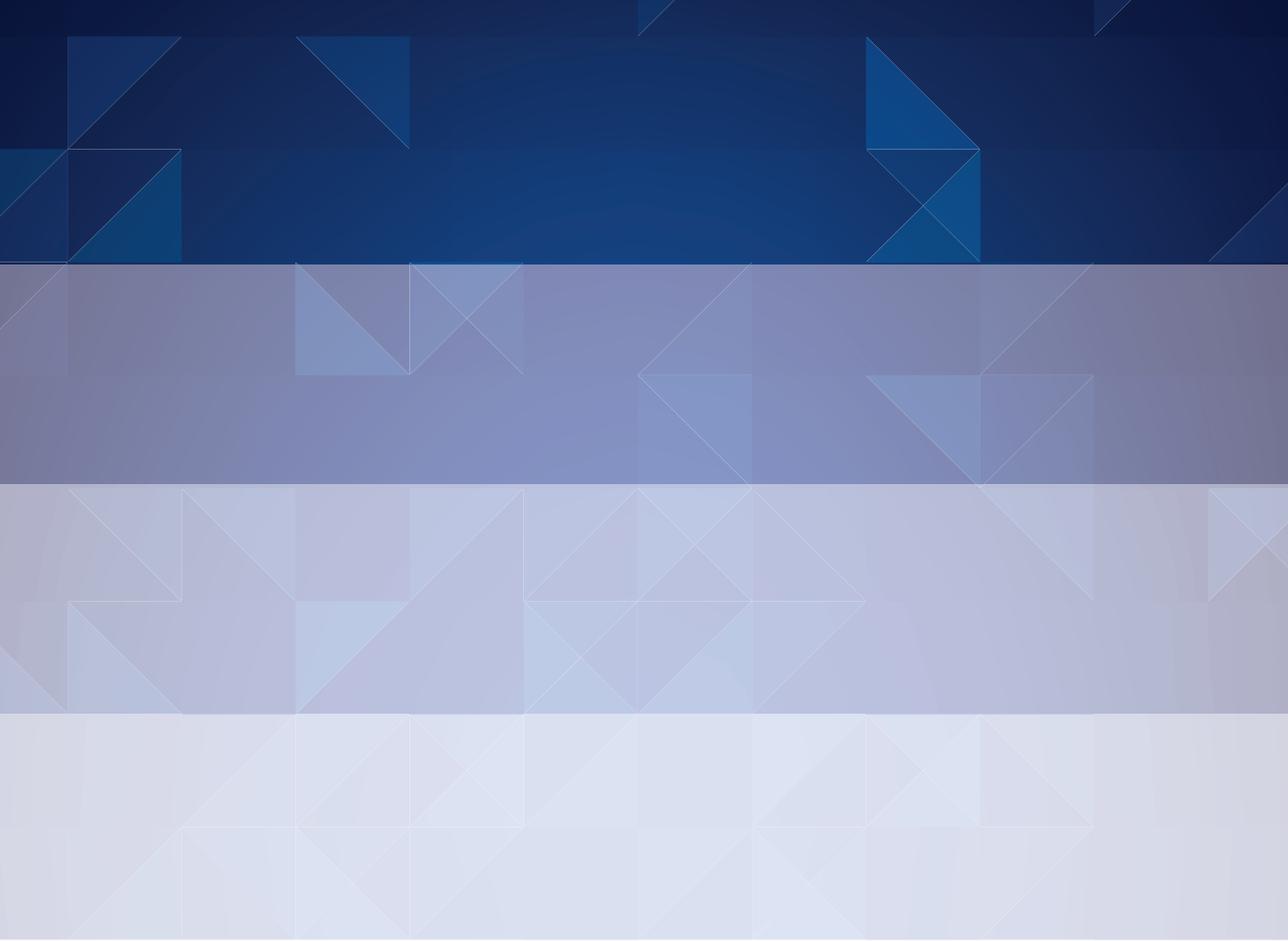
- La selección del tratamiento de segunda y tercera línea dependerá del esquema que se administró en la primera línea, la tolerancia a la línea de tratamiento previa, el estado funcional a la progresión, el estado de la función hepática a la progresión, comorbilidades, la alfa-fetoproteína a la progresión y la disponibilidad de los tratamientos según cada institución. Y por supuesto, en países como México, a la disponibilidad de los tratamientos en cada institución.
- Hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados fase 3 de pacientes que progresan a una primera línea con inmunoterapia, por lo que la evidencia se traspolo de los estudios de TKI en primera línea. Dentro de las opciones existen sorafenib y lenvatinib.
- En pacientes que hayan progresado a una primera línea con TKI las opciones terapéuticas son nivolumab monodroga, nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab y las traspoladas de estudios de primera línea: tremelumumab + durvalumab en el ensayo HIMALAYA y atezolizumab + bevacizumab en el estudio IMbrave150.
- Las opciones en tercera línea de tratamiento son regorafenib o cabozantinib o ramucirumab, evaluados en los estudios RESORCE (SG: 10.6 meses, SLP: 3.1 meses y TRO: 11%), CELESTIAL (SG: 10.2 meses, SLP: 5.5 meses y TRO: 4%) y REACH (SG: 8.5 meses, SLP: 2.8 meses y TRO: 5.4%), respectivamente.
- Con menor evidencia, pero destacable en países de limitados recursos, se pueden considerar las terapias locales.

Referencias bibliográficas

1. Reig M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76 (3): 681-693. Doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382 (20): 1894-1905. Doi: 10.1056/NEJMoa1915745
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 378-390. Doi: 10.1056/NEJMoa0708857
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163-1173. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1

5. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76 (4): 862-873. Doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.028
6. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386 (12): 1169-1179. Doi: 10.1056/NEJMoa2108742
7. Galle PR, Decaens T, Kudo M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs. lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): first results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol* 2024; 42 (17 suppl): LBA6000.
8. Johnson PJ, Pinato DJ, Kalyuzhnyy A, et al. Breaking the Child-Pugh dogma in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1894-1905. Doi: 10.1056/NEJMoa1915745
9. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *Ann Oncol* 2022; 33 (6): 595-605. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.002
10. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2021; 398 (10293): 741-755. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00877-4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10 (1): 25-34. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7
11. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014; 68 (5): 609-617.
12. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65: 1140-1147.
13. Firtina Karagonlar Z, Koc D, Iscan E, et al. Elevated hepatocyte growth factor expression as an autocrine c-Met activation mechanism in acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2016; 107 (4): 407-416.
14. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology* 2017; 153 (3): 812-826.
15. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate-040: nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status [abstract 327]. *J Clin Oncol* 2019; 37.
16. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040 [abstract 4012]. *J Clin Oncol* 2019; 37.
17. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 940-952.
18. Finn RS, Ryou BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2): 193-202.

19. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379 (1): 54-63. Doi:10.1056/NEJMoa1717002
20. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10064): 56-66. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
21. Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018; 69 (2): 353-358.
22. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepato-cellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (reach): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870.
23. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296.
24. Zhu A, Finn R, Galle PR, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: pooled efficacy and safety across two global randomized phase 3 studies (reach-2 and reach) [abstract LBA-001]. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 5): v122-123.
25. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (13): 1631-1639. Doi: 10.1200/JCO.2012.44.1659
26. Kimura T, Takeda A, Sanuki N, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. *Hepatol Res* 2021; 51 (4): 461-471. Doi: 10.1111/hepr.13617
27. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016; 122 (13): 2041-2049. Doi: 10.1002/cncr.30058



Capítulo 12

Terapias de segunda línea en hepatocarcinoma avanzado

12. Terapias de segunda línea en hepatocarcinoma avanzado

Dra. Aleida Bautista Santos

Dr. Eduardo Domínguez Ruiz

Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Ciudad de México

Abstract gráfico

Terapias de segunda línea en hepatocarcinoma avanzado

Introducción 	Terapia de primera línea 	Terapia de segunda línea 
<p>El carcinoma hepatocelular representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global.</p> <p>Más de 50% de pacientes se diagnostican en etapas avanzadas y tiene opciones limitadas de tratamiento.</p> <p>La elección de la terapia de segunda línea se hará acorde al esquema que se haya utilizado como terapia de primera línea</p>	<p>Atezolizumab + bevacizumab</p> <hr/> <p>Durvalumab + tremelimumab</p> <hr/> <p>Sorafenib Lenvatinib</p>	<p>Inhibidor de tirosin cinasa: + Sorafenib, lenvatinib o cabozantinib (TKI) + Ramucirumab (AFP ≥ 400)</p> <hr/> <p>Nivolumab + ipilimumab (evidencia limitada) Durvalumab + tremelimumab (poca evidencia)</p> <hr/> <p>Inhibidor de tirosin cinasa: + Sorafenib, lenvatinib o cabozantinib (TKI) + Atezolizumab + bevacizumab</p> <hr/> <p>+ Ramucirumab (AFP ≥ 400) + Nivolumab + ipilimumab o durvalumab</p> <hr/> <p>+ Atezolizumab + bevacizumab Durvalumab + tremelimumab</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin-left: auto;"> <p>En caso de no haber tenido la opción como terapia de primera línea →</p> </div>
<p>Conclusiones</p> <ul style="list-style-type: none"> · La terapia sistémica ha evolucionado en los últimos años y se debe individualizar para cada paciente · La elección de la terapia de segunda línea será acorde al perfil de cada paciente, lo que haya recibido como terapia de primera línea y a la disponibilidad de los fármacos 		

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global, y más de 50% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados, donde las opciones terapéuticas curativas ya no son viables.¹

Directrices de tratamiento en CHC (terapia sistémica)

· Para pacientes que recibieron atezo-bev (atezolizumab-bevacizumab), el tamizaje y tratamiento de

várices esofágicas se debe hacer previo al inicio de tratamiento con base en guías internacionales.

- La elección de tratamiento con atezo + bev o durvalumab + tremelimumab (durva + treme) debe realizarse mediante una conversación entre el médico y el paciente y se debe tomar en cuenta historia clínica, la toxicidad de los fármacos, los costos y los objetivos del tratamiento, la preferencia del paciente y el beneficio esperado del tratamiento.
- Cuando se elige entre las dos combinaciones de tratamiento se debe considerar el riesgo de sangrado y

de trombosis con los inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [bevacizumab].

· En pacientes con enfermedad autoinmune documentada previamente o activa se debe considerar el riesgo de efectos adversos asociados con atezo y durva + treme.²

Tratamiento del carcinoma hepatocelular

La terapia sistémica para el carcinoma hepatocelular se realiza mediante terapias inmunitarias (dirigidas a provocar una respuesta inmunitaria antitumoral o favorecer una en curso) o terapias dirigidas (con fármacos que se encaminan a vías moleculares específicas que son esenciales para el crecimiento celular del carcinoma hepatocelular). La administración sistémica de drogas citotóxicas (que atacan las células en división de manera no selectiva) no ha mostrado un beneficio sustancial en estudios prospectivos y se ha descartado por riesgo de toxicidad hepática en pacientes que de base tienen la función hepática alterada.

Los inhibidores de punto de control inmune (ICI) incluyen moléculas coinhibidoras expresadas por linfocitos efectores que previenen su sobreactivación. Los inhibidores de punto de control anulan este efecto y revigorizan las células efectoras. Los ICI utilizados en estudios controlados se dirigen a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, sintilumab) o su ligando PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, tislelizumab) y antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos o CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) el VEGF se produce en el microambiente tumoral por células tumorales y estromales. Favorece el crecimiento celular tumoral estimulando la angiogénesis y mediante una serie de efectos inmunomoduladores que comprenden la inhibición de las funciones de las células dendríticas o la generación de células estromales derivadas de células mieloides inmunosupresoras y células T reguladoras, entre otros. Los fármacos anti-VEGF pueden bloquear estos efectos uniéndose la VEGF circulante (bevacizumab) o inhibiendo selectivamente sus receptores celulares como VEGFR-2 (rivocecanib y ramucirumab). Las terapias dirigidas utilizadas en el CHC consisten en

múltiples inhibidores de tirosin cinasa que comparten un efecto antiangiogénico a través del bloqueo del VEGF y de los receptores de crecimiento derivado de plaquetas y difieren en la inhibición de moléculas involucradas en diversas vías moleculares. Dados los múltiples mecanismos de acción, los efectos de los múltiples TKI sobre el sistema inmunológico no se comprenden completamente.³

Terapias de primera línea que se recomiendan y terapia sistémica subsecuente para pacientes con CHC son: atezo + bev o durva + treme se pueden utilizar en pacientes con *Child-Pugh A* y *ECOG performance status 0-1*.³

Los puntos de control inmune es un mecanismo que usan múltiples tumores para evadir las respuestas antitumorales inmunes; PD1 corresponde a un ligando que se expresa en diversos tumores estromales y sólidos, permitiendo la exclusión o disfunción de los efectos de las células T; las terapias dirigidas hacia las interacciones entre los *checkpoint* de las proteínas programadas de muerte celular (PD-1) y sus ligandos (PDL-1) han mostrado efectos sustanciales en la supervivencia en paciente con carcinomas metastásicos o tumores infiltrantes, los cuales corresponden a anticuerpos monoclonales que bloquean la interacción de las proteínas con sus ligandos; como nivolumab y pembrolizumab, los cuales se pueden utilizar como terapia de segunda línea después de documentarse falla a la terapia con sorafenib o toxicidad inducida por este; donde se ha demostrado 15-20% de remisión y 1-5% de respuesta completa.¹

Existen actualmente terapias con diferentes blancos terapéuticos, los cuales se muestran en la tabla 1.

Terapias de segunda línea

Después del tratamiento de primera línea a base de atezo-bev se puede otorgar tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa (TKI) (sorafenib, lenvatinib o cabozantinib) o ramucirumab (alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL) son recomendados.

Los expertos están de acuerdo en que nivolumab + ipilimumab (nivo + ipi) es una opción a considerar siguiendo la primera línea de tratamiento

con atezo + bev aunque para nivo + ipi los datos son limitados.

Si bien actualmente no hay evidencia publicada que respalde una recomendación de durva + treme, el panel de expertos acordó que esta opción puede considerarse tras el tratamiento de primera línea con atezo + bev.

Posterior a un tratamiento de primera línea a base de durva + treme, la terapia de segunda línea con un TKI es recomendada.

El panel de expertos también consideró que se puede considerar atezo + bev posterior a durva + treme para pacientes que no tengan contraindicación, pero no hay datos disponibles para seleccionar pacientes para esta combinación comparado con terapia de segunda línea con TKI.

Siguiendo la terapia de primera línea con sorafenib o lenvatinib, la segunda línea con otro TKI (cabozantinib o regorafenib) ramucirumab (≥ 400 ng/mL) nivo-ipi o durvalumab pueden ser recomendados para candidatos apropiados. Atezo-bev y durva-treme pueden considerarse para pacientes que no hayan tenido acceso a estas terapias de primera línea.

Pembrolizumab o nivolumab son opciones razonables que se pueden considerar para candidatos apropiados posterior a una terapia de primera línea con sorafenib o lenvatinib.¹

El estudio RESORCE del Dr. Bruix comparó regorafenib contra placebo en 573 pacientes que previamente habían tolerado el tratamiento y que habían tenido progresión radiológica con sorafenib. La causa que predominó en los pacientes con cirrosis fue por virus de hepatitis B (VHB) [38%], 28% de los participantes tenían invasión macrovascular y 72% presentaban afección extrahepática (70% en el grupo de regorafenib contra 76% en el grupo de placebo). El patrón de progresión después de sorafenib para ambos tratamientos y control de grupos fue nueva lesión extrahepática (41%). La sobrevida global fue significativamente mejor con regorafenib en comparación con placebo (mediana de supervivencia: 10.6 meses para regorafenib comparado con 7.6 meses con placebo HR 0.63 IC 95% 0.50-0.79). Cabe destacar que hubo un tiempo de supervivencia prolongado desde el inicio del tratamiento de primera línea con sorafenib (regorafenib 26 meses 22.6 a 28.1 meses, comparado con placebo 19 meses 16.3 a 22.8 meses), lo cual traduce que se trataba de una población con una enfermedad relativamente estable y buena tolerancia a sorafenib.^{4,5}

En 2018 se publicó el estudio CELESTIAL, donde se comparó el uso de cabozantinib vs. placebo en 707 pacientes quienes previamente habían recibido tratamiento con un esquema de sorafenib (71-73%) o más de dos regímenes de terapia sistémica. La

Tabla 1. Inhibidores de punto de control inmune

Agentes PDL1:
Atezolizumab
Durvalumab
Sintilimab
Agentes PDI:
Nivolumab
Pembrolizumab
Tislelizumab
Agentes CTLA4:
Ipilimumab
Tremelimumab

CTLA4: Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos.

población que predominó fue la europea (48%) y la causa principal fue por VHB (38%) y 85% de los pacientes tenían invasión vascular y/o extensión extrahepática. La sobrevida fue significativamente mejor con cabozantinib comparado con placebo (mediana de sobrevida 10.2 meses para cabozantinib comparado con 8 meses para placebo; HR 0.76 (IC 95% 0.63-0.92). El 38% de los casos fueron asociados a VHB, seguido de VHC (24%) y 85% tenían invasión macrovascular y/o extensión extrahepática.

La sobrevida fue significativamente mayor con cabozantinib comparado con placebo (mediana de supervivencia 10.2 meses para cabozantinib contra 8 meses para placebo HR 0.76 IC 95% 0.63 a 0.92). Otros desenlaces incluyeron funcionalidad y rango de control de la enfermedad.⁶

En el estudio fase 2 abierto y no aleatorizado KEYNOTE-224, se evalúa la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con CHC avanzado previamente tratados con sorafenib. Se incluyeron 104 pacientes de 47 centros en 10 países, con criterios de inclusión estrictos: progresión documentada o intolerancia a sorafenib, función hepática preservada (*Child-Pugh* A) y estado funcional ECOG 0-1; donde los resultados mostraron una respuesta objetiva (definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta completa o parcial confirmada) en 17% de los pacientes (1% respuesta completa, 16% parcial), con una mediana de tiempo a la respuesta de 2.1 meses. Por otra parte, dentro de los objetivos secundarios, los cuales fueron la duración de la respuesta, definida como tiempo de la primera respuesta parcial o completa documentada hasta la progresión de la enfermedad o muerte y el control de la enfermedad, definido como el porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial, que se mantuvieron estables de la enfermedad por al menos 6 meses. Se encontró que 62% alcanzó control de enfermedad y 77% de los respondedores mantuvieron la respuesta \geq 9 meses.⁷

Mientras que el estudio *CheckMate* 459 fase III comparó el uso de nivolumab *versus* sorafenib en pacientes naive a agentes sistémicos, evidenciando un aumento en la sobrevida con HR 0.85; $P = 0.07$,

donde las curvas de sobrevida a 1-2 años fue de 60 y 37% para nivolumab comparado con 55 y 33%, respectivamente, para el grupo de pacientes tratados con sorafenib, con una media de sobrevida de 7.5 vs. 5.7 meses.⁸

Es por esta razón que el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios como los anti-PDL1 ha revolucionado el manejo del hepatocarcinoma en fases avanzadas, especialmente en esquemas combinados como estrategia de rescate; como la combinación de ipilimumab (anti-CTLA-4) más nivolumab (anti-PD-1), en pacientes que han fracasado a tratamientos previos con anti-PDL1. Existe reporte de casos documentados en la *American Association for Cancer Research*, donde se otorgó un esquema de anti-CTLA-4 más anti-PDL1 (ipilimumab 3 mg/kg más nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, seguido de mantenimiento con nivolumab 480 mg cada 4 semanas) como terapia secundaria posterior al fracaso terapéutico con anti-PDL1, logrando una respuesta objetivo de 22%, con una respuesta completa en 1 paciente (3%) y respuesta parcial en 6 (19%). Además, 25% alcanzó enfermedad estable, logrando un control de enfermedad de 47%; sin embargo, aún no se ha establecido con claridad el uso de estas combinaciones como terapia de segunda línea posterior a tratamiento con atezo-bev.⁹

Conclusiones

- La terapia sistémica ha evolucionado en los últimos años y se debe individualizar para cada paciente.
- La elección de la terapia de segunda línea será acorde al perfil de cada paciente, lo que haya recibido como terapia de primera línea y a la disponibilidad de los fármacos.

Referencias bibliográficas

1. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18 (8): 525-543. Doi: 10.1038/s41575-021-00438-0
2. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2024; 42 (15): 1830-1850. Doi: 10.1200/JCO.23.02745
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025; 82 (2): 315-374. Doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028

4. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, *et al.* The second Mexican consensus on hepatocellular carcinoma. Part II: Treatment. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2022; 87 (3): 362-379. Doi: 10.1016/j.rgmxen.2022.01.004
5. Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10064): 56-66. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
6. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, *et al.* Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379 (1): 54-63.
7. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 940-952. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6
8. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389 (10088): 2492-2502. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
9. Alden SL, Lim M, Kao C, *et al.* Salvage Ipilimumab plus Nivolumab after Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res Commun* 2023; 3 (7): 1312-1317. Doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0072



Capítulo 13

Cuidados paliativos en BCLC D

13. Cuidados paliativos en BCLC D

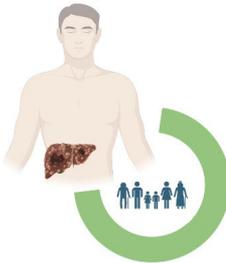
Dra. Ana Delfina Cano Contreras
Dr. Raúl Eduardo del Cueto Espinosa

Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Abstract gráfico

Cuidados paliativos en CHC BCLC D

Evaluación inicial



- Cuestiones iniciales**
- Índice de Karnofsky
 - PPS
 - PPI score
 - Cuestionario de Zarit
 - IDC-PAL



Equipo multidisciplinario



Síntomas que requieren intervenciones



Conclusión:

Los cuidados paliativos en CH con CHC BCLC D deben ser multidisciplinarios, centrados en el paciente y su familia, garantizando un enfoque holístico que priorice su calidad de vida y bienestar

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario hepático más frecuente (representa el 85-90% de los casos); en la gran mayoría se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica terminal, complicando el escenario de tratamiento. Más de 50% de los pacientes con cirrosis hepática (CH) que cursan con CHC se encuentran en estadio BCLC D (D = etapa terminal de la enfermedad, de acuerdo con la clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* [BCLC]) y, por ende, no son candidatos a

terapias quirúrgicas, locorregionales o trasplante hepático; en este contexto se aboga por la integración temprana de los cuidados paliativos. Sin embargo, nos encontramos con un campo árido, donde no hay directrices formales sobre su implementación y la descompensación de la función hepática dificulta aún más su integración.¹²

Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos (CP) hacen referencia a las diferentes intervenciones destinadas a mejorar la calidad

de vida del paciente en etapa avanzada de la enfermedad, además de considerar el entorno social y familiar.³ Prevenir y aliviar el sufrimiento a través de la identificación temprana, evaluación y tratamiento correctos del dolor y otros problemas, ya sean físicos, psicosociales o espirituales, son su principal objetivo. Por ello, deben proporcionarse a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona y la familia.⁴ Es importante mencionar que los cuidados paliativos no hacen referencia únicamente a los cuidados de un paciente en etapa terminal, si no que se recomiendan en todo paciente con cirrosis hepática independientemente de su elegibilidad a trasplante hepático; esto permite que se establezcan expectativas, aclaren dudas y se refuerce el cuidado oportuno y seguimiento. Esta intervención también nos sirve de base para la elección de tratamiento a futuro, evitando medidas fútiles y estrés físico, emocional y económico para el paciente y sus cuidadores.⁴⁻⁶

Integración de los cuidados paliativos

Se debe crear un equipo interdisciplinario, integrado por especialistas del área de la salud. Este equipo se puede formar por médicos generales, enfermeras, nutriólogos, psicólogos y médicos especialistas en cuidados no paliativos (gastroenterólogo, hepatólogo, oncólogo, cardiólogo, intensivista, etcétera). Las intervenciones que se requieren varían en función de la evolución clínica, estado funcional, complejidad del manejo de los síntomas y descompensación hepática.⁷

Escalas de evaluación del paciente en cuidados paliativos

La valoración inicial de un paciente candidato a iniciar con cuidados paliativos incluye:

Índice de Karfnosky. Evalúa la funcionalidad y capacidad de realizar tareas rutinarias. El puntaje va de 0-100; a mayor puntaje, mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. Los objetivos de esta escala son:

- Conocer la capacidad del paciente de realizar actividades cotidianas.
- Predictor independiente de mortalidad
- Tomar decisiones clínicas, hospitalarias y el impacto de un tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

· Una puntuación de Karfnosky de 50 o menor indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes.

Paliative Performance Scale (PPS). Es una escala diseñada específicamente para pacientes en cuidados paliativos; se divide en 11 categorías en niveles decrecientes de 10%, paciente completamente ambulatorio y buena salud (100%) hasta *éxitus* (0%).

Palliative Prognostic Index (PPI) Score. Esta escala incluye diversas variables como el PPS, vía oral libre, edema, disnea en reposo y *delirium*; es capaz de predecir de manera bastante aceptable la supervivencia del paciente de 3-6 semanas. Un PPI de 6 o más puntos predice una supervivencia de 3 semanas; en cambio, un PPI de 4 o más puntos predice una supervivencia de 6 semanas; si tenemos una puntuación menor a 4 puntos predice una supervivencia mayor a 6 semanas.

Cuestionario de Zarit. Es una herramienta que nos permite evaluar la sobrecarga subjetiva del cuidador; consta de 22 *ítems* que se relacionan con la sensación del cuidador. Es un cuestionario autoadministrado; cada *ítem* con respuesta de tipo *likert* que sea menor de 47 puntos es sin sobrecarga, de 47-55 es sobrecarga leve, mientras que mayor a 55 puntos es sobrecarga intensa.

Instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos (IDC-Pal). Es una herramienta diagnóstica de la complejidad de los pacientes con enfermedad en fase avanzada y terminal, que comprende aquellos elementos susceptibles de ser identificados tras la valoración de la unidad de la familia. Consta de 36 elementos que se agrupan en tres dimensiones: dependientes de la familia, dependientes del paciente y dependientes de la organización sanitaria. Se clasifican en dos niveles: elementos de complejidad y elementos de alta complejidad.

Esta herramienta permite orientar la toma de decisiones para adecuar la intervención de los recursos implicados, siguiendo los siguientes criterios:

- La situación no compleja no requiere la intervención de los recursos avanzados/específicos de CP.
- La situación compleja puede o no requerir la intervención de los recursos avanzados/específicos, quedando la decisión a criterio del médico responsable.

- Situación altamente compleja que requiere la intervención de los recursos avanzados/específicos de CP.⁸

Generalidades del manejo sintomático

Los síntomas más comunes de los pacientes con CH y CHC BCLC D son locales: dolor abdominal (75%), anorexia y vómito (68%); síntomas extrahepáticos: fatiga (72%), depresión e insomnio, así como síntomas de descompensación hepática: ascitis, encefalopatía o sangrado variceal.^{1,9}

Manejo del dolor

El dolor es un síntoma subjetivo único para cada persona, que depende del aprendizaje, que modula o puede ser modulado por distintas emociones, comportamientos o fenómenos externos y que afecta a una o varias esferas personales: física, psicológica, social o espiritual. El dolor puede clasificarse de acuerdo con su localización, cronología, curso y tipo. La gestión del dolor puede ser sumamente compleja y requiere un enfoque multidisciplinario. Hay diferentes escalas para evaluar el dolor, la más conocida y utilizada es la escala visual análoga (EVA) en la que el paciente selecciona la intensidad del dolor en una gráfica. Esta escala tiene buena correlación con escalas descriptivas y buena sensibilidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1986 en Ginebra una estrategia para el control del dolor oncológico conocido como escalera analgésica de la OMS; se han producido diferentes modificaciones, la última realizada en 2006. Considera algunos aspectos a tener en cuenta:

- Es necesario cuantificar la intensidad del dolor, normalmente con escalas unidimensionales como la EVA: 1-4 primer escalón, 5-6 segundo escalón, 7-10 tercer escalón.
- Subir de escalón es debido a fallo terapéutico con dosis plenas de un fármaco.
- Ante un dolor difícil se puede subir directamente al tercer escalón.
- No asociar analgésicos del mismo escalón, excepto en tercer escalón para dolor irruptivo. No usar analgésicos de segundo escalón en combinación con otros de tercer escalón.

- Los coadyuvantes se indican de acuerdo con la causa del dolor, siendo independientes del posible cambio en el escalón terapéutico.
- Los pacientes que tienen buen control analgésico con opioides pueden requerir dosis de rescate, que se estima es entre 1/10 y 1/16 parte de la dosis total diaria.
- Si se presentan efectos secundarios severos o intolerables, se deberá cambiar el opioide, lo que se conoce como rotación de opioides.

Primer escalón. En el primer escalón se encuentran los analgésicos no opioides, que constituyen un grupo de medicamentos químicamente heterogéneos. Debemos conocer la dosis diaria máxima de cada uno de ellos, por encima de la cual no aportan mayor efecto analgésico. No existe evidencia que demuestre superioridad de analgésico tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) respecto a otro. Estos están indicados en el dolor leve a moderado nociceptivo, potencian la acción analgésica de los opioides en el dolor moderado a intenso. Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática terminal se sugiere el uso de terapias tóxicas y acetaminofén, evitando el consumo de AINEs.¹

Segundo escalón. Opioides débiles como la codeína y el tramadol. Existen diferentes preparados de formulación única y en combinación con otros analgésicos como antipiréticos o antiinflamatorios, así como fármacos de liberación prolongada.

Tercer escalón. Fármacos analgésicos de tipo opioide como la morfina y sus derivados. Cada uno de estos fármacos cuenta con diferentes vías de administración, para elegir la más adecuada deberá de realizar una evaluación del paciente. Hay que tener en cuenta la rotación de opioides, que consiste en la sustitución de un opioide previo por otro, esto con el objetivo de obtener un equilibrio entre la eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios. Esta rotación está indicada si hay mal control del dolor a pesar de la titulación adecuada, tolerancia e hiperalgesia o presencia de toxicidad secundaria a opioides. Debemos considerar los efectos secundarios que surgen del uso de opioides, como el estreñimiento, náusea y vómito, sedación y deterioro

cognitivo, depresión respiratoria, neurotoxicidad, retención urinaria, prurito, sudoración, síndrome serotoninérgico, dependencia física y adicción. En el transcurso de un tratamiento prolongado es posible que aparezca dependencia física, esta no tiene que representar un problema médico si se toma en cuenta lo siguiente: advertir al paciente que no suspenda ni reduzca la dosis de forma súbita; reducir lenta y gradualmente la dosis y, cuando convenga suprimir el tratamiento, evitar el uso de opioides antagonista e incluso los agonistas/antagonistas mixtos.

Fármacos coadyuvantes. Estos fármacos complementan la acción analgésica de los opioides o AINEs, incrementando y potenciando su eficacia. Dentro de los medicamentos coadyuvantes se encuentran antidepresivos, anticonvulsivantes, neurolépticos, ansiolíticos y corticoides.¹⁰

Prurito

El prurito es un síntoma muy frecuente de las enfermedades hepáticas y, a la vez, muy difícil de manejar, que puede afectar gravemente la calidad de vida. Se recomienda hidratación de la piel, tratamientos tópicos como lociones de calamina. Las terapias sistémicas incluyen las sales de colestiramina, naltrexona y antidepresivos, considerando riesgos y beneficios.⁹

Fragilidad

La fragilidad, funcionalidad e independencia forman parte de la evaluación inicial y es crucial la intervención temprana para favorecer la independencia y evitar la postración. Se recomienda ejercicio físico previa valoración por personal capacitado de rehabilitación física y la suplementación de aminoácidos de cadena ramificada.¹

Optimización del estado nutricional

Gran parte de los pacientes con CH y en especial con CHC presentan desnutrición, situación que agrava las otras complicaciones. Se recomienda la valoración de nutrición clínica para favorecer la ingesta calórica (30-35 kcal/kg de peso/día) y proteica (1.0-1.5 g/kg al día) adecuada realizando comidas de porciones pequeñas y frecuentes.¹

Barreras para implementación de los cuidados paliativos

- **Falta de recursos económicos.** Se requiere de equipos y personal capacitado, así como unidades de atención especializada.
- **Estigmatización.** Se tiene una percepción negativa por parte de pacientes, familiares e incluso por personal de la salud, que puede disuadir a los pacientes.
- **Falta de formación.** No contamos con personal suficientemente capacitado para discutir o implementar los cuidados paliativos.^{9,11,12}

Puntos clave para recordar

- Los cuidados paliativos requieren la integración de un equipo multidisciplinario conformado por diferentes profesionales de la salud y afines, con la finalidad de brindar la atención integral de las diversas necesidades del paciente, no sólo físicas, sino también psicológicas y espirituales.
- El médico tratante gastroenterólogo o hepatólogo se hará cargo de las manifestaciones y complicaciones clínicas de la cirrosis hepática; por otro lado, el proveedor de los cuidados paliativos dará acompañamiento no sólo al paciente, sino también a la familia y al cuidador primario.
- La evaluación integral del paciente que inicia cuidados paliativos es esencial, ya que permite establecer las necesidades del paciente y la familia, así como reconocer los síntomas que requieran manejo o intervención farmacológica y no farmacológica.
- En el manejo del dolor es importante recordar los efectos secundarios por el uso de opioides, especialmente en pacientes con función hepática deteriorada, informar al paciente la aparición de estos y tratarlos de forma oportuna. Siempre tener en cuenta las indicaciones del proveedor de cuidados paliativos y del servicio de algología en caso de dolor de difícil control.
- Los cuidados paliativos incluyen al paciente y sus familiares, con especial atención al cuidador, para identificar de forma temprana fatiga del cuidador y realizar acciones de tratamiento y preventivas, ya que esto garantiza el éxito de la implementación de los cuidados paliativos.

Conclusiones

Los cuidados paliativos en BCLC D deben de tener un enfoque multidisciplinario considerando el tratamiento dirigido a la patología de base, sin dejar de lado la satisfacción y calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Es fundamental brindar la atención en concordancia con la necesidad y deseos del paciente, así como apoyar a los cuidadores en los momentos más importantes. Recordar que nuestra acción como médicos va más allá de curar las patologías, si no también brindar apoyo y consuelo a quienes las padecen.

Referencias bibliográficas

1. Mohy-ud-din N, Babich M. The Role of Palliative Care in the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2025; 29 (1): 149-156. Doi:10.1016/j.cld.2024.08.005
2. Le DC, Nguyen TM, Nguyen DH, et al. Survival Outcome and Prognostic Factors Among Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Hospital-Based Study. *Clin Med Insights Oncol* 2023; 17. Doi:10.1177/11795549231178171
3. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/cuidados-paliativos>.
4. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.
5. Taddei TH, Brown DB, Yarchoan M, et al. Critical Update: AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Published online] 2025. doi:10.1097/HEP.0000000000001269
6. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025; 82 (2): 315-374. Doi:10.1016/j.jhep.2024.08.028
7. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/promosalud/es/articulos/cuidados-paliativos-348645?idiom=es>.
8. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Red de Cuidados Paliativos de Andalucía. <https://www.redpal.es/escalas-de-valoracion-y-otras-herramientas-utiles/>. Escalas más utilizadas en cuidados paliativos.
9. Laube R, Sabih AH, Strasser SI, et al. Palliative care in hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2021; 36 (3): 618-628. Doi:10.1111/jgh.15169
10. Torcal Baza Marta VMSA. Manejo y tratamiento del dolor en cuidados paliativos. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2020; 13 (3): 203-211.
11. Ibrahim AM, Abdelmeged RM, El-Sakhawy MA, et al. Palliative and Supportive Care for Patients with End-Stage Hepatocellular Carcinoma: Perspectives of Egyptian Domestic Caregivers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2023; 24 (12): 4179-4186. Doi:10.31557/APJCP.2023.24.12.4179
12. Abasseri M, Hoque S, Caldwell K, et al. Exploring Misconceptions of Palliative Care Among Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* [Published online] 2024. Doi:10.1177/10499091241268423



Capítulo 14

Nutrición en cirrosis y carcinoma hepatocelular

14. Nutrición en cirrosis y carcinoma hepatocelular

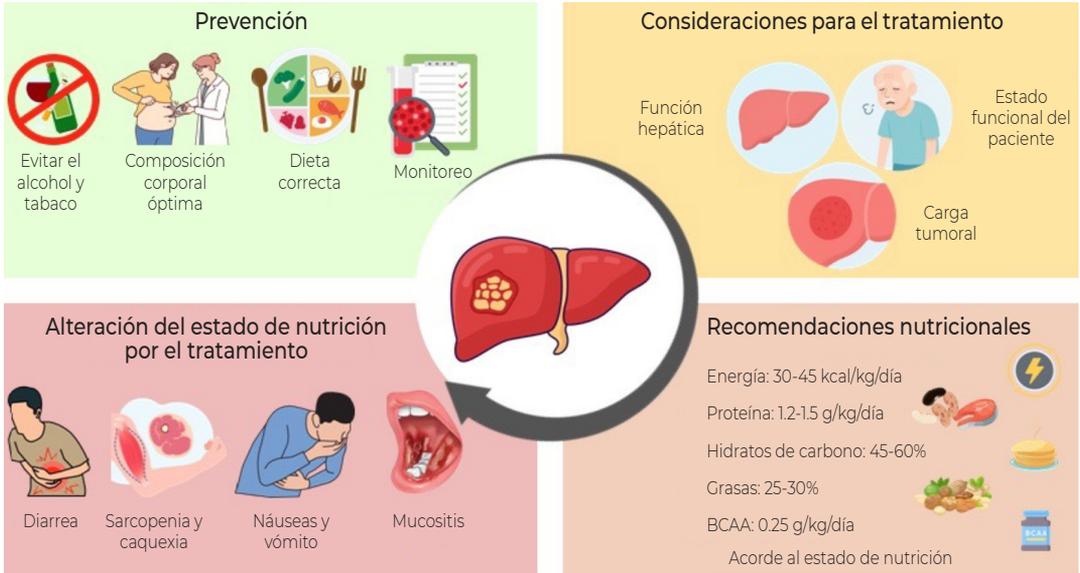
Dra. Osvely Méndez Guerrero

Dr. Rodrigo Guerrero Guerrero

Departamento de Gastroenterología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México

Abstract gráfico



Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta causa principal en tipos de cáncer y la tercera causa principal de muertes relacionadas con el cáncer a nivel mundial.¹ El 85% de los casos de CHC ocurre en presencia de cirrosis, lo cual es relevante desde el punto de vista del tratamiento nutricional, en el que hay que tratar al paciente más allá de la enfermedad hepática debido a que se presentan complicaciones relacionadas con el tratamiento oncológico y la capacidad funcional del paciente. El objetivo del presente capítulo es mostrar cuáles son las recomendaciones para el tratamiento

nutricional en CHC y cuáles son los aspectos claves a considerar para mejorar la calidad de vida desde el enfoque nutricional en esta población; al final del capítulo, se darán a conocer qué aspectos considerar en el estilo de vida para disminuir el riesgo de desarrollar CHC.

Tratamiento nutricional

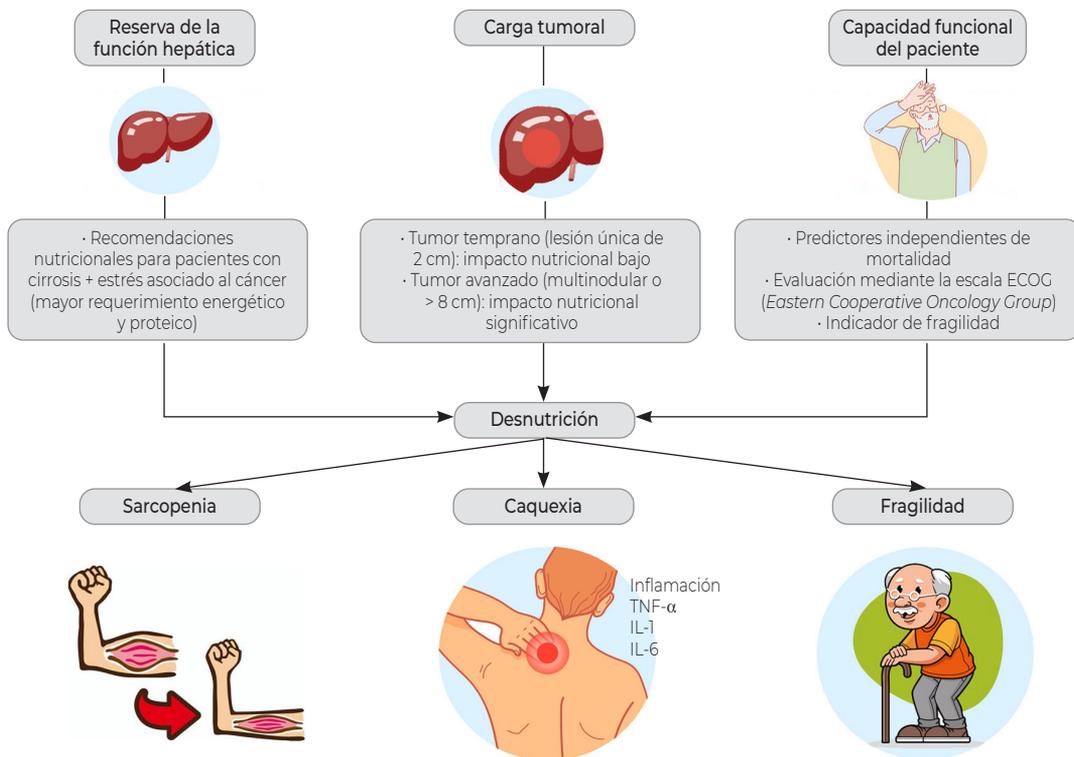
La nutrición y el ejercicio físico son fundamentales en las estrategias actuales para pacientes con cirrosis y CHC, destacando así la importancia del proceso de atención nutricional para el seguimiento de las hepatopatías y sus complicaciones.²

Todos los pacientes con enfermedad hepática deben recibir especial atención en su tratamiento nutricional, para prevenir y tratar la sarcopenia, debido a que la desnutrición es la consecuencia del suministro insuficiente de proteínas y energía; además, es necesario tomar en cuenta los tres factores que se utilizan para la estadificación de los pacientes con esta patología: la reserva de la función hepática, la clase funcional y la carga tumoral (figura 1).

Respecto al gasto energético total, este depende generalmente de la presencia o ausencia de cirrosis y el estado de nutrición, el cual puede calcularse mediante calorimetría indirecta, que es el estándar de oro; debido a su baja disponibilidad, existen diversas aproximaciones utilizando ecuaciones de predicción,

las principales sociedades internacionales establecen una ingesta energética de 30-40 kcal/kg/día; sin embargo, es importante individualizar este aporte de acuerdo con el escenario clínico, considerando un rango aceptable de 30-35 kcal/kg/día en pacientes sin desnutrición y de 35-40 kcal/kg/día en sujetos con desnutrición. En caso de no alcanzar la ingesta energética por vía oral, se aconseja la alimentación enteral, especialmente durante la lista de espera para trasplante hepático.^{3,4} Para el cálculo de las necesidades nutricionales en pacientes sin retención hídrica se utiliza el peso actual, mientras que en presencia de ascitis o edema se usa el peso ideal o seco, que corresponde a la corrección del peso posterior a paracentesis o el registrado antes de presentar

Figura 1. Estadificación de los pacientes con cáncer



retención hídrica; si este no está disponible, se calcula restando un porcentaje del peso basado en la gravedad de la ascitis (leve, 5%; moderada, 10%; grave, 15%), con una resta adicional de 5% si hay edema bilateral en miembros inferiores.⁵

La cantidad de proteína que se sugiere acorde con las guías para enfermedad hepática son de 1.2-1.5 g/kg/día de proteína, llegando a sugerirse los límites superiores para CHC dado el estrés metabólico constante al que están expuestos. Sobre la ingesta de hidratos de carbono, deben contribuir entre 45-60% del gasto energético total diario, prefiriendo hidratos de carbono complejos para alcanzar una meta de 30 g de fibra por día, mientras que a los lípidos se les destina el porcentaje restante.^{3,4}

El principal énfasis en el asesoramiento dietético debe ser garantizar una ingesta oral adecuada. Si la ingesta oral, incluyendo los suplementos de nutrición oral, es insuficiente a pesar de un asesoramiento nutricional adecuado, se puede considerar la alimentación enteral a través de sonda con el fin de alcanzar sus objetivos nutricionales y energéticos. En pacientes cirróticos moderada o gravemente malnutridos, que no pueden comer alimentos orales o no pueden ser alimentados lo suficiente por vía enteral, se debe iniciar la nutrición parenteral de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Nutricional Parenteral y Enteral (ESPEN, por sus siglas en inglés).³ Además, la nutrición parenteral debe administrarse cuando los periodos de ayuno superen las 72 horas. Dado que los pacientes

cirróticos son más propensos a sepsis o infecciones, se debe tener cuidado para evitar infecciones originadas por las líneas venosas centrales.⁶

En cuanto a la suplementación, hay evidencia sobre los beneficios en la calidad de vida mediante el uso de BCAA (aminoácidos de cadena ramificada),⁷ aunque no se ha demostrado un impacto significativo de estos en la mortalidad.⁸ En cualquier caso, las pautas recomiendan la ingesta de BCAA en dosis de 0.25 g/kg/día.⁹ Entre los BCAA, la leucina ha demostrado el mayor beneficio clínico significativo, que ejerce efectos anticatabólicos en los músculos esqueléticos.¹⁰ La suplementación oral con leucina a una dosis de 10 g/día, combinada con actividad física, se ha asociado con una mejora de la masa muscular y la calidad de vida en pacientes cirróticos.¹¹ En la tabla 1 se presentan las recomendaciones de terapia nutricional acorde con las guías ESPEN para enfermedad hepática.⁴

En la tabla 2 se muestran los micronutrientos que desempeñan un papel importante en la prevención y el manejo del CHC.^{3,12}

Otras estrategias

El café es uno de los alimentos con más evidencia sobre su efecto protector en el curso de la enfermedad hepática. Tres estudios de cohorte japoneses encontraron que el consumo de café (ocasional o diario) se asocia con menor riesgo de CHC en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática.¹³⁻¹⁵ En cuanto a otras poblaciones (Europa, Asia y Estados Unidos) también han reportado efectos beneficiosos del café

Tabla 1. Recomendaciones de energía y macronutrientos

Carcinoma hepatocelular				
Recomendaciones dietéticas	Estado de nutrición	Sin desnutrición	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
	Energía	25-30 kcal/kg/día	30-40 kcal/kg/día	35-45 kcal/kg/día
	Proteína	1.2 g/kg/día	1.3-1.5 g/kg/día	1.5 g/kg/día
	Hidratos de carbono	40-60% GEB		
	Lípidos	25-30% GEB; AG mono/poliinsaturados		
	Suplementación con BCAA	0.25 g/kg oral		0.25 g/kg F. polimérica

BCAA: Aminoácidos de cadena ramificada; GEB: Gasto energético basal; AG: Ácidos grasos.

Tabla 2. Recomendaciones de ingesta en la dieta de micronutrientes en pacientes con CHC

Micronutriente	Alimentos	IDR	Rol en el CHC
Vitamina D	Pescado graso (hígado), huevos, lácteos fortificados, cereales fortificados	600 U/día (1-70 años) 800 U/día (mayores de 70 años)	Mejora la respuesta inmune y la proliferación celular
Ácido fólico (vitamina B9)	Vegetales de hoja verde, cítricos, legumbres, cereales fortificados	400 mcg/día	Regulación de la metilación del ADN, un proceso clave en el cáncer hepático (requiere más investigación)
Vitamina E	Aceites vegetales, nueces, semillas, vegetales de hoja verde	15 mg/día	Propiedades antioxidantes que pueden ayudar en daño hepatocelular y reducir la progresión del cáncer
Zinc	Carne, legumbres, nueces, semillas	11 mg/día (hombres) 8 mg/día (mujeres)	Ayuda en la función inmunológica y la reparación celular, lo que puede ser beneficioso en el cáncer de hígado

en enfermedad hepática,¹⁶⁻¹⁸ tanto en la progresión de la enfermedad,¹⁹ así como en la supervivencia.²⁰

Factores nutricionales relacionados con el tratamiento

En el tratamiento oncológico, aspectos como la quimioterapia y la radioterapia, generalmente afectan de manera significativa el estado nutricional de los pacientes. Entre los efectos secundarios de estos tratamientos se encuentran la mucositis, náuseas, vómito y diarrea, los cuales conllevarán a que la absorción de nutrientes disminuya y se tengan que hacer cambios en los patrones de alimentación. Además de ello, los cambios metabólicos inducidos por el tumor o por los tratamientos, suelen acompañarse de pérdida de apetito, lo cual termina por aumentar el riesgo de desnutrición.⁴

Efectos secundarios y cómo afectan el estado de nutrición

Pérdida de apetito. El síndrome de anorexia-caquexia es común en cánceres avanzados y puede ser exacerbado por la quimioterapia y la radioterapia induciendo la falta de hambre de los pacientes.^{4,21}

Mucositis. Es común en pacientes que reciben tratamiento con radioterapia, especialmente en la región de la cabeza y el cuello. Esto afecta negativamente la capacidad de los pacientes para comer debido al dolor y la inflamación en la boca y la garganta. En casos graves, puede llevar a una desnutrición significativa.²²

Náuseas y vómitos. Son frecuentes en pacientes

sometidos a quimioterapia, lo que interfiere con la capacidad de mantener una ingesta adecuada de alimentos.⁴

Diarrea. Especialmente en pacientes que reciben quimioterapia, puede llevar a la pérdida significativa de nutrientes y deshidratación.⁴

Sintomatología y posible intervención nutricional

Pérdida de apetito. Se debe implementar una intervención nutricional que incluya asesoramiento dietético y, en algunos casos, suplementos de ácidos grasos omega-3 para estimular el apetito y mejorar el estado nutricional.^{23,24}

Mucositis. Se recomienda el uso de suplementos nutricionales orales (SNO) o nutrición enteral (NE) si la ingesta oral no es suficiente.^{25,26} Además, es importante administrar una dieta suave y no irritante para evitar aumentar el dolor.²⁷

Náuseas y vómitos. El asesoramiento nutricional es esencial para modificar la dieta y adaptarla a los alimentos que son bien tolerados. Los SNO también pueden ser útiles para cubrir las necesidades calóricas y proteicas cuando la ingesta oral es insuficiente.²⁸

Diarrea. En este caso, se recomienda el uso de soluciones de rehidratación y la adaptación de la dieta, evitando alimentos que puedan agravar el trastorno intestinal.⁴

Sarcopenia

La sarcopenia se caracteriza por una fuerza muscular disminuida, una masa muscular esquelética reducida y un rendimiento físico comprometido;²⁹ resulta ser especialmente común entre los pacientes con

cáncer. Además de ello, estos pacientes generalmente desarrollan caquexia, caracterizada por un mayor catabolismo, inflamación sistémica y un balance energético negativo.³⁰ Es así como en estadios avanzados de cáncer, tanto la sarcopenia como la caquexia ocasionan una baja masa muscular esquelética (LSMM) en los pacientes.^{31,32} En adición a esto, diferentes metaanálisis han demostrado el mal pronóstico en pacientes con CHC con LSMM,³³ así como una menor tasa de supervivencia.³²

Ejercicio

Tanto en pacientes con cirrosis como diferentes tipos de cáncer, existen beneficios potenciales gracias a una rutina de ejercicio bien estructurada.^{2,34} Se ha demostrado que el ejercicio mejora la masa muscular y la fuerza, la capacidad máxima de ejercicio, la fatiga y la presión venosa hepática en pacientes con cirrosis.³⁵ Además, en pacientes con CHC el ejercicio se asocia con una menor disminución de la masa muscular durante su estancia hospitalaria.³⁶

Aspectos nutricionales relacionados con mayor incidencia de CHC

Es importante recordar que el estilo de vida es un factor clave para la prevención de hepatopatías que tengan como desenlace CHC. Las toxicomanías, como lo son el alcoholismo^{37,38} y el tabaquismo,³⁹ son variables que guardan una fuerte relación en cuanto al riesgo de CHC en pacientes con cirrosis. Por su parte, la obesidad tiene un efecto directo en la actividad de MASLD, enfermedad en la cual la reducción del exceso de grasa corporal podría conducir a una disminución del riesgo de desarrollar cirrosis y CHC. Es por ello por lo que el diagnóstico temprano en pacientes con una función hepática bien preservada es crucial para facilitar la terapia curativa,² así como mantener enfoque multidisciplinario de los diferentes expertos en salud.⁴⁰

Puntos claves para recordar

- Al momento de dar la intervención nutricional es primordial tomar en cuenta los tres factores que se utilizan para la estadificación de los pacientes

con esta patología: reserva de la función hepática, clase funcional y la carga tumoral.

- Los sistemas actuales de estadificación y pronóstico en esta patología no incluyen parámetros que evalúen el estado funcional y nutricional de los pacientes, pese a que se hace alusión a un trabajo multidisciplinario.
- En el paciente con CHC se debe involucrar un tratamiento especializado basado en dieta, ejercicio y suplementación que debe ir de la mano con el tratamiento multimodal del cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424. Doi:10.3322/CAAC.21492
2. Gallo P, Silleta M, De Vincentis A, et al. Sarcopenia in Hepatocellular Carcinoma: Pathogenesis and Management. *Chemotherapy* 2022; 67 (3): 152-163. Doi:10.1159/000521741
3. Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019; 38 (2): 485-521. Doi:10.1016/j.clnu.2018.12.022
4. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition* 2021; 40 (5): 2898-2913. Doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005
5. Mendez-Guerrero O, Carranza-Carrasco A, Chi-Cervera LA, et al. Optimizing nutrition in hepatic cirrhosis: A comprehensive assessment and care approach. *World J Gastroenterol* 2024; 30 (10): 1313-1328. Doi:10.3748/wjg.v30.i10.1313
6. Traub J, Reiss L, Aliwa B, et al. Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients* 2021; 13 (2): 1-19. Doi:10.3390/nu13020540
7. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional Supplementation With Branched-Chain Amino Acids in Advanced Cirrhosis: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 124 (7). Doi:10.1016/S0016-5085(03)00328-8
8. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (9). Doi:10.1002/14651858.CD001939.pub3
9. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70 (1): 172-193. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
10. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8 (4): 529-541. Doi:10.1002/jcsm.12208
11. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (8): 1966-1975. Doi:10.1007/s10620-014-3086-6
12. Allen LH. Micronutrients-Assessment, Requirements, Deficiencies, and Interventions. Hardin CC, ed. *New England Journal of Medicine* 2025; 392 (10): 1006-1016. Doi:10.1056/NEJMra2314150

13. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005; 116 (1): 150-154. Doi: 10.1002/ijc.20989
14. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (4): 293-300. Doi: 10.1093/jnci/dji040
15. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93 (5): 607-610. Doi: 10.1038/sj.bjc.6602737
16. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, et al. Inverse association of coffee with liver cancer development: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2020; 29 (3): 421-428. Doi: 10.15403/jgl-d-805
17. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2017; 26 (5): 368-377. Doi: 10.1097/CEJ.0000000000000252
18. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7 (5). Doi: 10.1136/bmjopen-2016-013739
19. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50 (5): 1360-1369. Doi: 10.1002/hep.23162
20. Friedrich K, Smit M, Wannhoff A, et al. Coffee consumption protects against progression in liver cirrhosis and increases long-term survival after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2016; 31 (8): 1470-1475. Doi: 10.1111/jgh.13319
21. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (33): 8500-8511. Doi: 10.1200/JCO.2005.01.8010
22. Trotti A, Bellm LA, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66 (3): 253-262. Doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
23. Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1). Doi: 10.1002/14651858.CD004597.pub2
24. De Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical Nutrition* 2015; 34 (3): 359-366. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.005
25. Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013; 26 (5): 421-428. Doi: 10.1111/jhn.12029
26. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2010; 23 (3): 277-284. Doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01047.x
27. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004; 91 (3): 447-452. Doi: 10.1038/sj.bjc.6601962
28. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (5): 371-385. Doi: 10.1093/jnci/djr556
29. Marasco G, Serenari M, Renzulli M, et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing treatments. *J Gastroenterol* 2020; 55 (10): 927-943. Doi: 10.1007/s00535-020-01711-w
30. Law ML. Cancer cachexia: Pathophysiology and association with cancer-related pain. *Frontiers in Pain Research* 2022; 3: 971295.
31. Williams GR, Dunne RF, Giri S, et al. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39 (19): 2068-2078. Doi: 10.1200/JCO.21.00102
32. Chen YC, Kuo MH, Hsu CS, et al. Impact of Low Muscle Mass on Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Transcatheter Liver-Directed Therapies: Systematic Review & Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (2). Doi: 10.3390/cancers16020319
33. March C, Omari J, Thormann M, et al. Prevalence and role of low skeletal muscle mass (LSMM) in hepatocellular carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 103-113. Doi: 10.1016/j.clnesp.2022.04.009
34. Zenith L, Meena N, Ramadi A, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12 (11): 1920-1926.
35. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montañó-Loza AJ, et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transplantation* 2018; 24 (1): 122-139.
36. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (3): 580-588.
37. Rodríguez M, González-Dléguez ML, Varela M, et al. Impact of Alcohol Abstinence on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcohol-Related Liver Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2021; 116 (12): 2390-2398. Doi: 10.14309/ajg.0000000000001399
38. Kraglund F, Birn-Rydder R, Sørensen MD, et al. Alcohol use and hepatocellular carcinoma risk in patients with alcohol-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2023; 58 (11): 1321-1327. Doi: 10.1080/00365521.2023.2220856
39. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (6): 1497-1511. Doi: 10.1093/ije/dyp280
40. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69 (1): 182-236. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019



Información exclusiva para el profesional de la salud

ISBN: 978-607-26864-2-7



ISBN: 978-607-26864-3-4

